

JP05112571

Publication Title:

JP05112571

Abstract:

Abstract not available for JP05112571 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-112571

(43) 公開日 平成5年(1993)5月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 2	7019-4C		
// A 6 1 K 31/505	A C V			
	A E J	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 (全 36 頁)

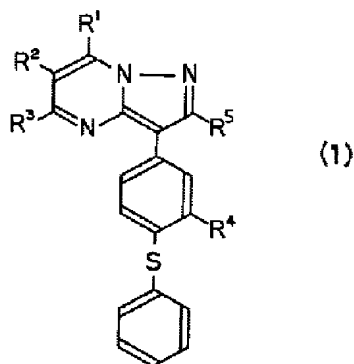
(21) 出願番号	特願平3-262099	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(22) 出願日	平成3年(1991)10月9日	(72) 発明者	清川 博 奈良県奈良市菅原町227番地の6
(31) 優先権主張番号	特願平2-282745	(72) 発明者	山田 敏 滋賀県大津市今堅田2丁目6番12号
(32) 優先日	平2(1990)10月19日	(72) 発明者	宮嶋 啓介 滋賀県大津市坂本7番地30の56
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	橋本 謹治 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8
(31) 優先権主張番号	特願平3-218927	(74) 代理人	介理士 亀井 弘勝 (外2名)
(32) 優先日	平3(1991)8月29日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 ピリミジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式(1) :

【化1】



アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはハロゲン低級アルキル基を示す] で表されるピリミジン誘導体またはその医薬的に許容される塩である。

【効果】 アンドロゲンの作用発現阻害作用にすぐれ、前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲ、ニキビ等の治療効果にすぐれる。

〔式中、 R^1 は水素原子または水酸基、 R^2 は水素原子、低級アルコシカルボニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子など、 R^3 は水素原子、水酸基、低級アルキル基、 $C_3 \sim 8$ のシクロアルキル基、ハロゲン低級アルキル基またはフェニル基、 R^4 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、 R^5 は水素原子、低級

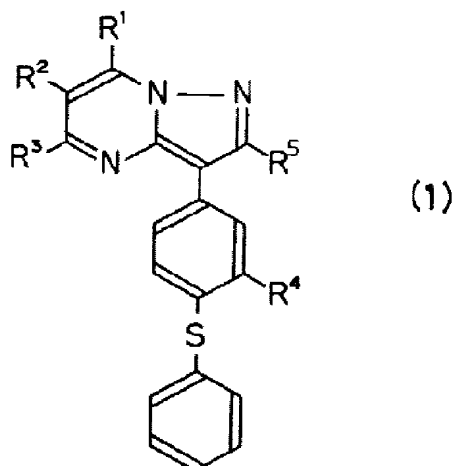
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1) :

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子または水酸基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、炭素数が3～8のシクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシル基、カルボキシ低級アルキル基、基： $-\text{CONHR}^6$ (R^6 は水素原子、ハロゲン原子を有することのあるフェニル基または低級アルキル基を示す)、シアノ基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびフェニルチオ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル基、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ベンゾイル基、ハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基を示し、 R^3 は水素原子、水酸基、低級アルキル基、炭素数が3～8のシクロアルキル基、ハロゲン低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^4 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはハロゲン低級アルキル基を示す。ただし、 R^2 および R^3 は共に結合して炭素数3～5の低級アルキレン基を形成してもよい。〕で表されるピリミジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アンドロゲンの作用発現を阻害する新規なピリミジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】アンドロゲン（男性ホルモン）は、主として成人男性の精巣

で合成されるものであり、生殖器官と副生殖器（前立腺、精囊腺）の機能維持、精子形成等の作用を有している。これらアンドロゲンとエストロゲン（女性ホルモン）との均衡が崩れ、アンドロゲンの作用が昂進すると、前立腺の肥大、女性の多毛、男性型のハゲまたはニキビが起こることが知られている。前立腺の肥大は60歳以上の男性の約30%にみられ、その半数に排尿困難等の前立腺肥大症の症状がみられる。

【0003】上記アンドロゲンとしては、テストステロン、アンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロン等が知られている。また、成人男性の精巣で合成されるアンドロゲンの85%がテストステロンであることも知られている。上記テストステロンは、前立腺の細胞内においては、 5α -レダクターゼにより 5α -ジヒドロテストステロン（ 5α -DHT）になった後、受容体と結合して核内に入り、遺伝子を活性化して、上記作用を発現する。

【0004】これらのアンドロゲンの作用発現を阻害する物質としては、酢酸クロルマジノン、フルタミド、ヒドロキシフルタミド等が知られている。しかしながら、これらの化合物によるアンドロゲンの活性阻害作用は十分に満足しうるものではなく、そのため前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲまたはニキビ等の治療効果が充分でなかった。

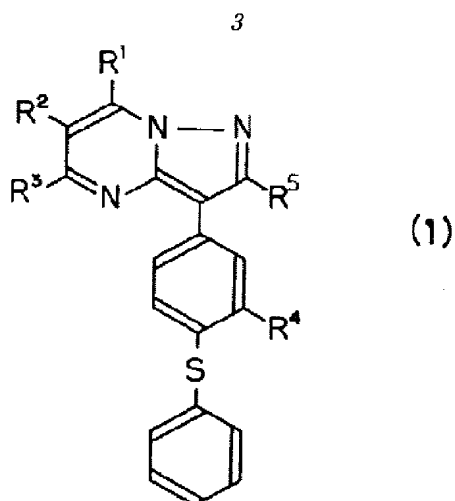
【0005】従って、本発明は、アンドロゲンの作用発現阻害作用にすぐれ、前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲまたはニキビ等の治療効果にすぐれた新規化合物を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段および作用】本発明者等は、上記目的を達成すべく鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表されるピリミジン誘導体およびその医薬的に許容される塩がアンドロゲンの作用発現を阻害する効果にすぐれているという新たな知見を得て、本発明を完成するに至った。

【0007】

【化2】



【0008】〔式中、 R^1 は水素原子または水酸基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、炭素数が3～8のシクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、基： $-\text{CONHR}^6$ (R^6 は水素原子、ハロゲン原子を有することのあるフェニル基または低級アルキル基を示す)、シアノ基、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびフェニルチオ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル基、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ベンゾイル基、ハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基を示し、 R^3 は水素原子、水酸基、低級アルキル基、炭素数が3～8のシクロアルキル基、ハロゲン低級アルキル基またはフェニル基を示し、 R^4 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはハロゲン低級アルキル基を示す。ただし、 R^2 および R^5 は共に結合して炭素数3～5の低級アルキレン基を形成してもよい。〕かかる本発明のピリミジン誘導体

(1) およびその医薬的に許容される塩は、文献未記載の新規化合物であり、細胞内の受容体と $5\alpha\text{-DHT}$ との結合、細胞内の受容体とミボレロンとの結合等について高い阻害活性を有している。

【0009】したがって、本発明のピリミジン誘導体(1) およびその医薬的に許容される塩は、アンドロゲンの作用発現を阻害することができ、アンドロゲンの作用

10

ル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素数が1～6のアルキル基があげられる。

【0010】低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分の炭素数が1～6のアルコキシカルボニル基があげられる。

20

【0011】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数が1～6のアルコキシ基があげられる。ハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素があげられる。炭素数が3～8のシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル、シクロオクチル等があげられる。

30

【0012】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、プロポキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、 t -ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、1-エチル-2-メトキシカルボニルブチル、ヘキシルオキシカルボニルヘキシル等のアルコキシ部分の炭素数が1～6でかつアルキル部分の炭素数が1～6のアルコキシカルボニルアルキル基があげられる。

40

【0013】カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、1-メチル-2-カルボキシエチル、4-カルボキシブチル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル等の、アルキル部分の炭素数が1～6のカルボキシ低級アルキル基があげられる。

50

【0014】ハロゲン原子を有することのあるフェニル基としては、例えば2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 4-ジブロモフェニル、2, 3-ジブロモフェニル、3, 5-ジブロモフェニル、2, 4-ジヨードフェニル、3, 5-ジヨードフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2, 3, 4-トリクロロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、

5

2, 3, 4-トリプロモフェニル、3, 4, 5-トリプロモフェニル、2, 3, 4-トリヨードフェニル、3, 4, 5-トリヨードフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニルなどの、1~3個のハロゲン原子を有することのあるフェニル基があげられる。

【0015】置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびフェニルチオ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル；2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-ブロモ-4-クロロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル；o-トリル、m-トリル、p-トリル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2-プロピルフェニル、3-プロピルフェニル、4-プロピルフェニル、2-ブチルフェニル、3-ブチルフェニル、4-ブチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2-ペンチルフェニル、3-ペンチルフェニル、4-ペンチルフェニル、2-ヘキシルフェニル、3-ヘキシルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2, 4-ジブチルフェニル、3, 5-ジブチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2, 3, 4-トリメチルフェニル；2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、3-tert-ブトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3-ジプロポキシフェニル、3-クロロ-4-エチルフェニル；2-ヒドロキシ-3-ペンチルフェニル、3-メチル-4-ブロモ-5-メトキシフェニル；フェニルチオフェニルなどの、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基およびフェニルチオ基からなる群より選ばれる1~4個の置換基を有することのあるフェニル基があげられる。

【0016】フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル、トリチル、3-フェニルプロピル、フェニルヘキシル；2-ヒドロキシフェニルメチル、3-ヒドロキシフェニルメチル、4-ヒドロキシフェニルメチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチ

6

ル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキシル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピル；2-メトキシフェニルメチル、3-メトキシフェニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、4-エトキシフェニルメチル、3-プロポキシフェニルブチル、2-ブトキシフェニルヘキシル、4-ヘキシルオキシフェニルプロピル、2, 4-ジブトキシフェニルプロピル、3, 5-ジメトキシフェニルメチル、3, 5-ジエトキシフェニルブチル、2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチルなどの、フェニル環上に置換基として水酸基および炭素数1~6のアルコキシ基からなる群より選ばれる1~3個の基を有することのある、アルキル部分の炭素数が1~6であるフェニル低級アルキル基があげられる。

【0017】低級アルカノイルオキシ低級アルキル基としては、例えばアセトキシメチル、2-アセトキシエチル、プロピオニルオキシメチル、2-プロピオニルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシ-2-メチルペンチルなどの炭素数2~6の低級アルカノイル部分と炭素数1~6の低級アルキル部分とを有する基があげられる。

【0018】ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシルなどの、炭素数1~6の低級アルキル部分を有する基があげられる。

【0019】ハロゲン低級アルキル基としては、例えばモノクロルメチル基、モノプロモメチル、モノヨードメチル、モノフルオロメチル、ジクロルメチル、ジプロモメチル、ジヨードメチル、ジフルオロメチル、トリクロルメチル、トリプロモメチル、トリヨードメチル、トリフルオロメチル、モノクロルエチル、モノプロモエチル、モノフルオロエチル、ジクロルブチル、ジプロモブチル、ジヨードブチル、ジフルオロブチル、クロルヘキシル、プロモヘキシル、ヨードヘキシル、フルオロヘキシルなどの、1~3個のハロゲン原子が置換した炭素数1~6のアルキル基があげられる。

【0020】低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えばメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシブチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、プロポキシエチル、イソプロポキシメチル、メトキシプロピル、ブトキシエチル、tert-ブトキシヘキシル、ペンチルオキシエチル、ヘキシルオキシメチル、ヘキシルオキシプロピルなどの、アルコキシ部分およびアルキル部分の炭素数がいずれも1~6である低級アルコキシ低級アルキル基があげられる。

【0021】ハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基としては、例えばアセトキシ、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイル、モノクロロアセチル、ジ

クロロアセチル、トリクロロアセチル、プロモアセチル、ジプロモアセチル、トリプロモアセチル、モノヨードアセチル、トリヨードアセチル、モノフルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、3-クロロプロピオニル、2, 3-ジクロロプロピオニル、3, 3, 3-トリクロロプロピオニル、4-クロロブチリル、4-クロロペンタノイル、6-クロロヘキサノイル、3-フルオロプロピオニル、4-フルオロブチリル等の、1~3個のハロゲン原子を有することのある炭素数2~6のアルカノイル基があげられる。

【0022】置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、1-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、3-ヒドロキシヘキシル、5-ヒドロキシヘキシル、6-ヒドロキシヘキシル； α -ヒドロキシベンジル、2-フェニル-2-ヒドロキシエチル、2, 2-ジフェニル-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフェニル-1-ヒドロキシエチル、3-フェニル-1-ヒドロキシプロピル、3, 3-ジフェニル-2-ヒドロキシプロピル、4-フェニル-2-ヒドロキシペンチル、5-フェニル-5-ヒドロキシペンチル、6, 6-トリフェニル-1-ヒドロキシヘキシル、1-フェニル-6-ヒドロキシヘキシル；1-ヒドロキシ-2-クロロエチル、1-クロロ-2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2, 2-ジクロロエチル、1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリクロロエチル、1-ヒドロキシ-2-プロモエチル、1-プロモ-2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-2, 2-ジプロモエチル、1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリプロモエチル、2-ヒドロキシ-2-ヨードエチル、1-ヒドロキシ-2, 2-ジヨードエチル、1-ヒドロキシメチル-2, 2, 2-トリヨードエチル、1-フルオロ-2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシ-3-クロロプロピル、2-ヒドロキシ-3, 3-ジクロロプロピル、1-クロロ-3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシ-2, 3-ジプロモプロピル、2, 2-ジプロモ-3-ヒドロキシプロピル、2-ヨード-3-ヒドロキシプロピル、1-フルオロ-3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシメチル-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-クロロ-2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-4-クロロブチル、2-ヒドロキシ-4-プロモブチル、2-ヒドロキシ-3, 4-ジクロロブチル、2-ヒ

ドロキシ-4, 4-ジフルオロペンチル、4-ヒドロキシ-5-クロロペンチル、3-ヒドロキシ-4-プロモペンチル、2-ヒドロキシ-5-ヨードペンチル、4-ヒドロキシ-6-クロロヘキシル、3-ヒドロキシ-4, 4-ジクロロヘキシル、3, 4-ジクロロ-6-ヒドロキシヘキシル、3-ヒドロキシ-6-フルオロヘキシル、5, 5-ジフルオロ-6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシ-2-クロロ-3-フェニルプロピル、1-ヒドロキシ-3-フェニル-4-プロモブチル等の、1~3個のフェニル基またはハロゲン原子を有することのある、アルキル部分の炭素数が1~6の基があげられる。

【0023】前記一般式(1)で表される化合物には、例えば以下の化合物が包含される。

3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、5-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-エトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-メトキシ-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-クロロ-5-エチル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-フェニル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-メチル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-フェネチル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-ベンジル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-(2-メトキシフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-(3, 5-ジメトキシフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-エトキシカルボニルメチル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン、6-カルボキシエチル-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-カルバモイル-7-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-(N-フェニルカルバモイル)-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-(N-3, 4, 5-トリクロロフェニル) カルバモイル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-(N-エチル) カルバモイル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-シアノ-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5, 7-ジヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-メトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5-ヒドロキシ-6-メトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5-イソプロピル-6-イソプロポキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5-ヒドロキシ-6-ヘキシルオキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-5-シクロヘキシル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-ヘキシルオキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-3-(3, 5-ジメトキシ-4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、3-(2-エトキシ-4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-2-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5-メチル-2-エトキシメチル-3-

10

20

30

40

50

(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5, 7-ジヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5, 7-ジヒドロキシ-6-ブトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5, 7-ジヒドロキシ-6-t-ブトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5, 7-ジヒドロキシ-6-ヘキシルオキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-5-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-5-シクロプロピル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-5-クロルメチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-5-フェニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5H-6, 7-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-シクロペンタ [d] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5-エチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、5-メチル-6-エトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-アセチル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、6-ベンゾイル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-6-トリフルオロアセチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-(α -ヒドロキシベンジル)-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、7-ヒドロキシ-6-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、上記一般式(1)で表される本発明化合物は、種々の方法により製造することができ、例えば下記反応工程式-1

11

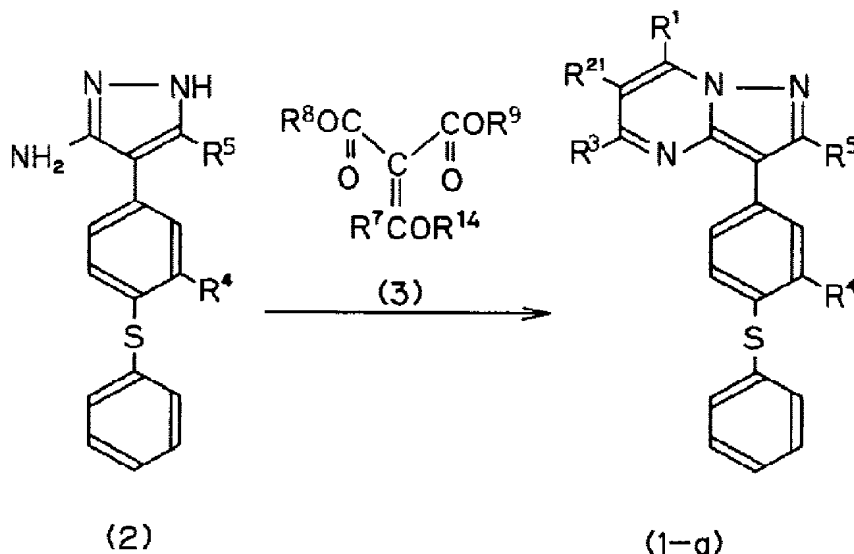
12

～18に示される方法により製造することができる。

*【0024】

反応工程式-1

*【化3】



【0025】(式中、 R^{21} は低級アルコキシカルボニル基を示し、 R^8 、 R^9 および R^{14} は同一または異なって低級アルキル基を示し、 R^7 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じである。)上記反応は、式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物とを無溶媒または適当な溶媒中、酸の存在下で反応させ、一般式(1-a)で表される本発明化合物を得るものである。

【0026】上記溶媒としては、例えばピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF) 等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、N、N-ジメチルホルムアルデヒド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒があげられる。また、上記酸としては、例えば無水塩化アルミニウム、塩化第2スズ、四塩化チタン、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、リン酸、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンス

ルホン酸、酢酸等の有機酸があげられる。

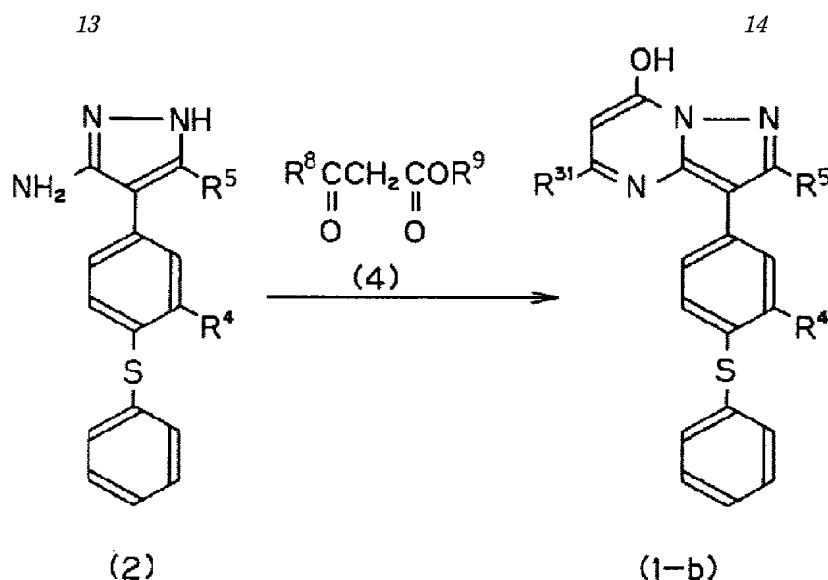
【0027】上記化合物(2)に対する化合物(3)の使用割合は、少なくとも等モル、好ましくは、1～1.5倍モル量とするのがよい。また、化合物(2)に対する酸の使用割合は、1～50倍モル量、好ましくは1～20倍モル量とするのがよい。反応は、通常50～150℃、好ましくは80～120℃にて行われ、1～6時間程度で終了する。

【0028】また、上記反応においては、一般式(1-a)で表される化合物として、 R^1 が水素原子であり、 R^3 が水酸基である化合物と、 R^1 が水酸基であり、 R^3 が水素原子である化合物とが同時に得られる。これらの分離は、従来公知の種々の方法により行うことができ、例えばそれぞれのアルコール等の溶媒に対する溶解度の違いを利用して行うことができる。

反応工程式-2

【0029】

【化4】



【0030】(式中、 R^{31} は低級アルキル基を示し、 R^4 、 R^5 、 R^8 および R^9 は前記と同じである。)上記反応は、式(2)で表される化合物と一般式(4)で表される化合物とを無溶媒または適当な溶媒中、酸の存在下で

20

反応させ、一般式(1-b)で表される本発明化合物を得るものである。

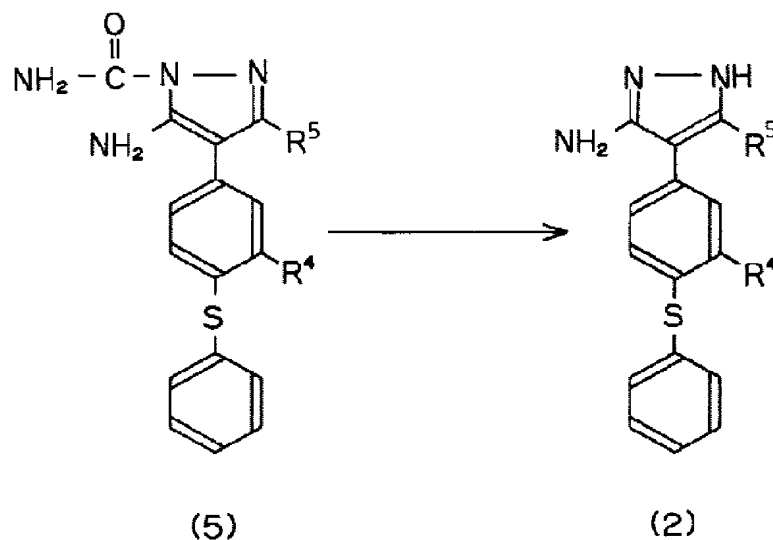
【0031】この反応に用いられる溶媒および酸としては、前記反応工程式-1で示したものをあげることができる。上記化合物(2)に対する化合物(4)の使用割合*

*は、少なくとも等モル、好ましくは1~1.5倍モル量とするのがよい。また、上記化合物(2)に対する酸の使用割合は、1~100倍モル量、好ましくは1~50倍モル量とするのがよい。反応は、通常50~150℃、好ましくは80~120℃にて行われ、1~5時間程度で終了する。

反応工程式-3

【0032】

【化5】



【0033】(式中、 R^4 および R^5 は前記と同じである。)この反応は、上記式(5)で表される化合物から、無溶媒または適当な溶媒中で塩基の存在下、式(2)で表される化合物を得るものである。この反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等の無機塩基があげられる。

50

【0034】また、溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば、いずれも使用することができ、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール、低級アルコールと水との混合溶媒等があげられる。上記混合溶媒を用いる場合、低級アルコールと水との混合割合は、1:1~10:1程度の範囲とすればよい。化合物(5)に対する塩基性化合物の使用割合は、1~50倍モル量、好ましくは1~20倍モル量とするのがよい。また、反応温度は室温~100℃、好ましくは30~100

15

16

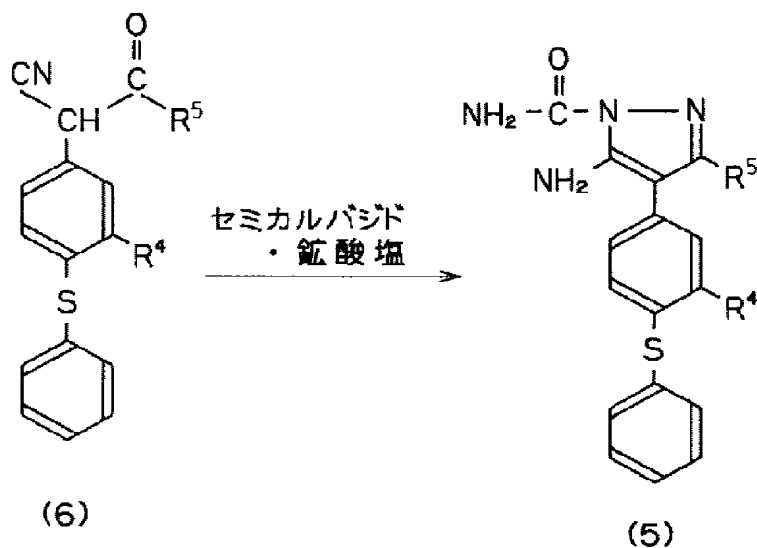
0℃とするのがよい。反応時間は、10分～2時間程度である。

反応工程式-4

*【0035】

【化6】

*



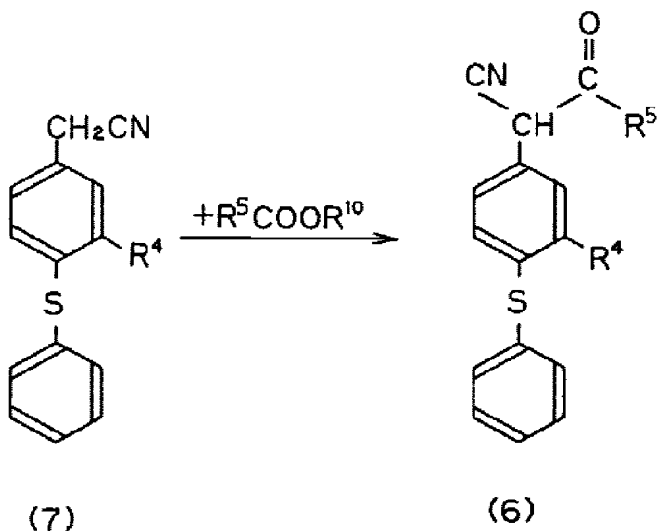
【0036】(式中、 R^4 および R^5 は前記と同じである。) この反応は、式(6)で表される化合物に、氷冷下、セミカルバジド・鉍酸塩を少なくとも等モル量、好ましくは1～1.2倍モル量程度滴下し、つづいて室温下で約4～15時間反応させて、式(5)で表される化合物を得るものである。この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば、いずれも使用することができ、例えばメタノール、エタノール等の※

20※低級アルコール、低級アルコールと水との混合溶媒等があげられる。上記混合溶媒を用いる場合、低級アルコールと水との混合割合は、1:1～10:1程度の範囲とすればよい。

反応工程式-5

【0037】

【化7】



【0038】(式中、 R^{10} は低級アルキル基を示し、 R^4 および R^5 は前記と同じである。) この反応は、式(7)で表されるアセトニトリル誘導体と特定のエステルとを反応させ、式(6)の化合物を得るものである。上記エステルとしてギ酸エステルを用いると、基 R^5 は水素原子となる。ギ酸エステルとしては、ギ酸メチル、ギ酸エチル等を例示することができる。

【0039】この反応は、不活性溶媒中で行われるものである。この不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を例示することができる。化合物(7)に対するエステ

50ルの使用割合は、少なくとも等モル量であればよいが、

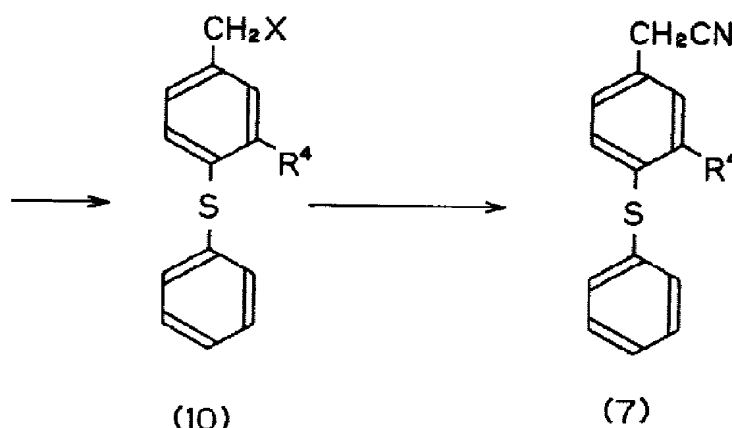
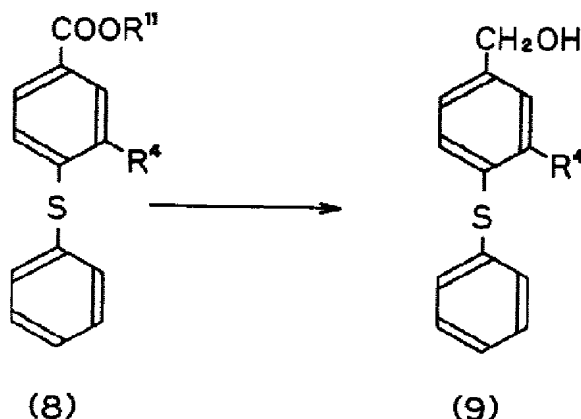
1. 05～1.25倍モル量であることが好ましい。また、反応は、通常氷冷下で約5～20分間、次いで室温下で約4～15時間行わせるのが好ましい。反応を十分に進行させるために、ナトリウムメトキシド等のナトリウムアルコキシド、水素化ナトリウム等の金属水素化物を、エステルに対して、少なくとも等モル量程度存在させておくことが好ましい。

*【0040】反応生成物(6)は、反応液に水を加えて水層を分取し、塩酸等の鉱酸により水層のpHを3～4に調整して析出させる。

反応工程式-6

【0041】

【化8】



【0042】(式中、Xはハロゲン原子を示し、R¹¹は低級アルキル基を示し、R⁴は前記と同じである。)この反応は、一般式(8)で表される化合物を水素化還元剤を用いて還元することにより、式(9)で表される化合物を得、次いでこの式(9)で表される化合物をハロゲン化

40

【0043】化合物(8)から化合物(9)を得る反応は、適当な溶媒中で行われる。上記溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム等のエーテル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素等があげられる。また、この反応に用いられる水素化還元剤とし

50

ては、水素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム-塩化アルミニウム、ジボラン等があげられる。化合物(8)に対する水素化還元剤の使用量は、少なくとも0.5倍モル量、好ましくは0.6～1.2倍モル量程度が適当である。反応は、通常、氷冷下～100℃、好ましくは0～50℃程度で行われ、約30分～10時間で終了する。

【0044】化合物(9)から化合物(10)を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行われる。この反応で用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素があげられる。また、この反応に用いられるハロゲン化剤としては、例

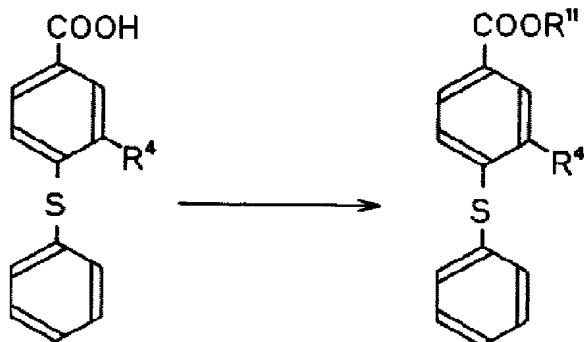
例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、三塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化リンがあげられる。化合物(9)に対するハロゲン化剤の使用量は、少なくとも等モル量、好ましくは1～1.3倍モル量である。反応は、氷冷下～100℃、好ましくは0～50℃程度で行われ、約30分～5時間で終了する。

【0045】化合物(10)から化合物(7)を得る反応は、適当な溶媒中で行われる。この反応で用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)等の非プロトン性極性溶媒、およびこれらと水との混合溶媒等があげられる。また、この反応に用いられるシアン化合物としては、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化銀、シアン化銅、シアン化カルシウム等があげられる。化合物(10)に対するシアン化剤の使用量は、少なくとも等モル量、好ましくは1～1.3倍モル量である。反応は、室温～150℃、好ましくは室温～100℃程度で行われ、約1～24時間で終了する。

反応工程式-7

【0046】

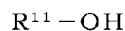
【化9】



(11)

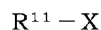
(8)

【0047】(式中、 R^{11} および R^4 は前記と同じである。) この反応は、一般式(11)で表される化合物を通常のエステル化反応に付すことにより、上記反応工程式-6の出発原料である一般式(8)で表される化合物を得るものである。上記のエステル化反応は、例えば触媒の存在下で化合物(11)に一般式：

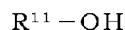


(式中、 R^{11} は前記と同じである。) で表されるアルコール類を反応させることにより行なわれる。使用される触媒としては、エステル化反応に慣用の触媒が用いられ、具体的には塩化水素、濃硫酸、リン酸、ポリリン酸、三フッ化ホウ素、過塩素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロメタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、トリクロロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の酸無水物、塩化チオニル等の触媒があげられる。また、カチオン交換樹脂(酸型)も使用できる。上記のエステル化反応は、無溶媒または適当な溶媒の存在下に行なわれる。使用される溶媒としては、エステル化反応に慣用の溶媒のいずれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類などが挙げられる。化合物(11)に対する酸の使用割合は、等モル～100倍モル量、好ましくは10～30倍モル量とするのがよい。また、反応温度は-20℃～200℃、好ましくは0～150℃で行なうのがよい。

【0048】また、化合物(8)は、化合物(11)のアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)に、一般式：



(式中、 R^{11} および X は前記同じ) で表されるハライド化合物を反応させる方法、化合物(11)に、ジアゾメタン、ジアゾエタン、ジアゾプロパン等のジアゾアルカン類を反応させる方法、化合物(11)のカルボキシ基を反応性基(酸塩化物、アミドまたは無水物)に変換した後、一般式：

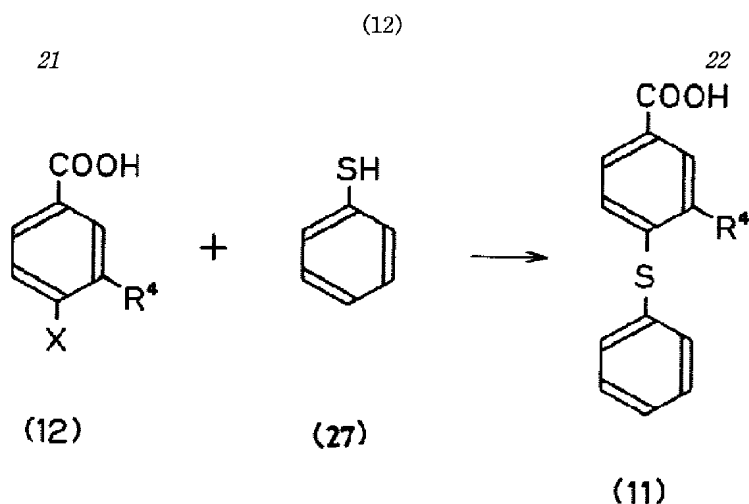


(式中、 R^{11} は前記と同じ) で表されるアルコール類を反応させる方法等によっても得ることができる。これらのエステル化反応は慣用の方法に準じて行うことができる。

反応工程式-8

【0049】

【化10】



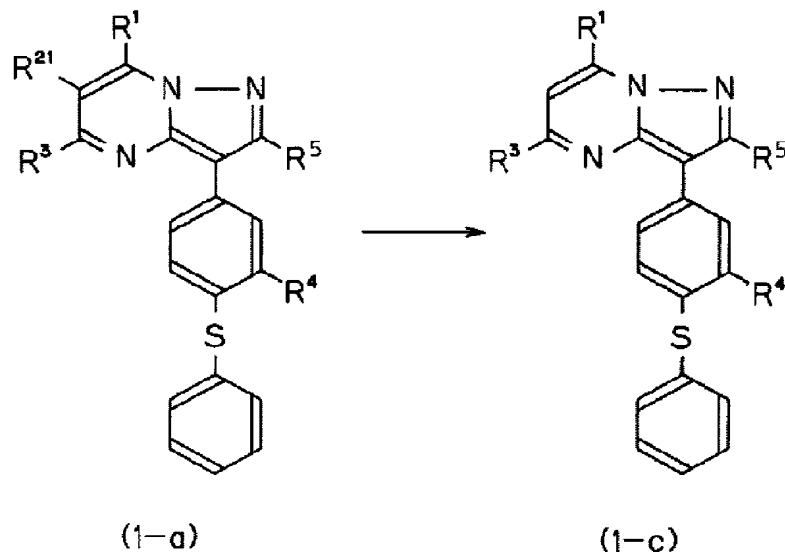
【0050】(式中、XおよびR⁴は前記と同じである。)この反応は、一般式(12)で表される安息香酸誘導体と、一般式(27)で表されるフェニルチオ誘導体とを反応させて、上記反応工程式-7の出発原料である一般式(11)で表される化合物を得るものである。この反応は、適当な溶媒中にて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下で行われる。使用される溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) 等の非プロトン性極性溶媒が例示できる。

*【0051】化合物(12)に対する化合物(27)の使用割合は、少なくとも等モル量、好ましくは、少し過剰に用いるのがよい。また、塩基性化合物は、化合物(12)および化合物(27)の塩を形成させるため、化合物(12)に対して、少なくとも2倍モル量、好ましくは少し過剰に用いるのがよい。反応は、通常、室温〜180℃にて行われ、30分〜24時間程度で終了する。

反応工程式-9

【0052】

【化11】

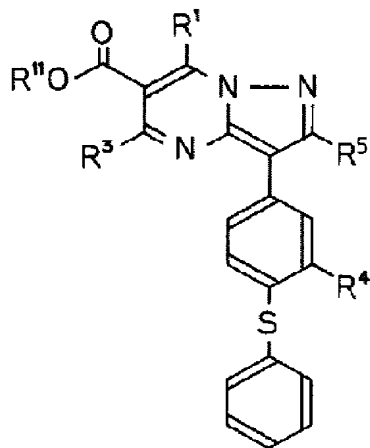


【0053】(式中、R¹、R³、R⁴、R⁵およびR²¹は前記と同じである。)この反応は、上記反応工程式-1で得た化合物(1-a)から、基R²¹で表される低級アルコキシカルボニル基を脱離させて、一般式(1-c)で表される化合物を得るものである。反応は、無溶媒または適当な溶媒中にて酸の存在下で行われる。溶媒としては、この反応に悪影響を与えない溶媒であれば、いずれの溶媒も使用でき、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメ

タン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ピリジン、ピペリジン、トリエチルアミン等のアミン類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド (DMF)、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の非プロトン性極性溶媒、二硫化炭素、水等があげられる。

23

【0054】使用される酸としては、上記反応工程式-1で示したものがあげられる。化合物(1-a)に対する酸または塩基の使用割合は、1~200倍モル量、好ましくは1~100倍モル量とするのがよい。また、反応は室温~200℃、好ましくは50~200℃の温度条件*



(13)

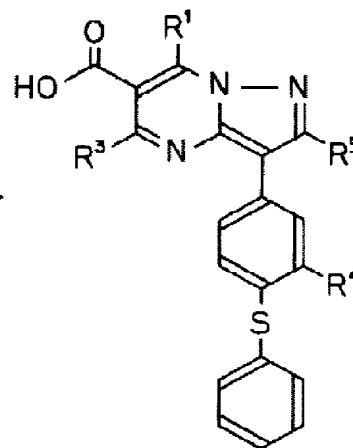
24

*下で、5分~5時間、好ましくは10分~3時間程度行なえばよい。

反応工程式-10

【0055】

【化12】



(14)

【0056】(式中、R¹、R³、R⁴、R⁵ およびR¹¹は前記と同じである。)この反応は、一般式(13)で表される化合物を加水分解して一般式(14)で表される化合物を得るものである。反応は適当な不活性溶媒中にて塩基性化合物または酸性化合物の存在下で行われる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アニソール等のエーテル類等があげられる。上記塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5,1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7などの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアル

30

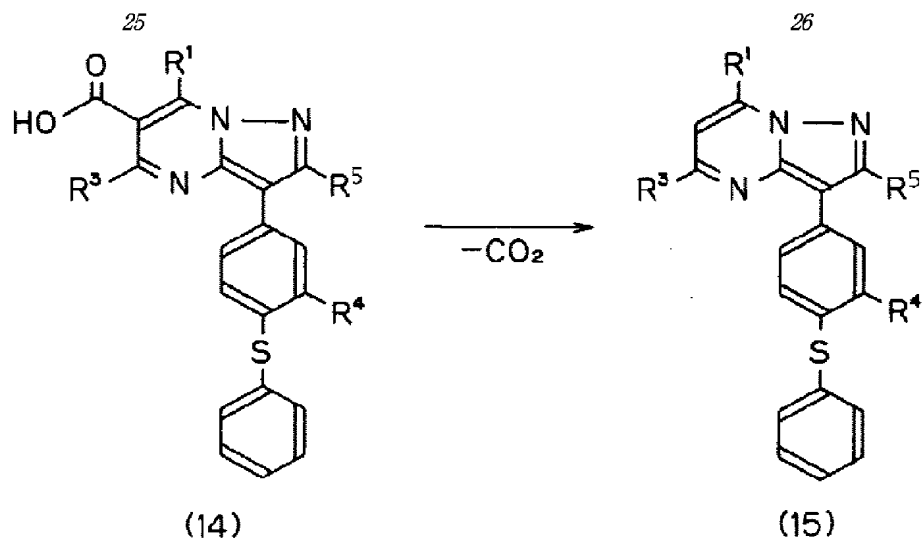
カリ金属炭酸水素塩等の無機塩基があげられる。酸性化合物としては、例えば無水塩化アルミニウム、塩化第2スズ、四塩化チタン、三塩化硼素等のルイス酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、酢酸、ギ酸等の有機酸、さらに酸型イオン交換樹脂等があげられる。

【0057】これらの塩基性化合物または酸性化合物は化合物(13)に対して、1~100倍モル量、好ましくは1~20倍モル量の割合で使用するのが適当である。反応は-20~100℃、好ましくは-10~80℃の温度条件下で約30分~48時間、好ましくは1~24時間程度行えばよい。また、接触還元法による脱エステル化反応を使用してもよい。

反応工程式-11

【0058】

【化13】



【0059】(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じである。)上記反応工程式-10で得た一般式(14)で表される化合物から脱炭酸にて一般式(15)で表される化合物を得るものである。反応は、無溶媒または適当な溶媒中にて化合物(14)を塩基性化合物の存在下で行われる。また、反応は必要に応じて封管中で行ってもよい。塩基性化合物としては、例えばアニリン、N-ジメチルアニリン、N-ジエチルアニリン、N-メチルアニリン、N-エチルアニリン、ピリジン、 α -ピコリン、 β -ピコリン、 γ -ピコリン、2,3-ルチジ*

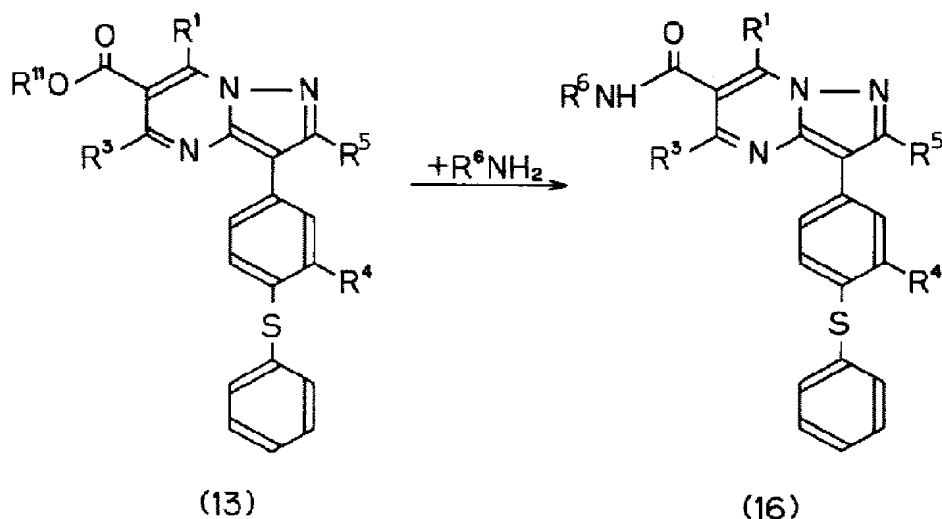
*ン、2,4-ルチジン、2,5-ルチジン、2,6-ルチジン、3,4-ルチジン、3,5-ルチジン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、メチルアミン、アンモニアなどがあげらる。

【0060】反応は、0~150℃、好ましくは30~100℃の温度条件下で約10分~12時間、好ましくは約30分~6時間行えばよい。

反応工程式-12

【0061】

【化14】



【0062】(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{11} は前記と同じである。)一般式(13)で表される化合物にアミン化合物 R^6NH_2 を反応させて一般式(16)で表される化合物を得るものである。反応は、無溶媒または適当な溶媒中にて行われる。アミン化合物として、例えばアニリンを用いるときは R^6 がN-フェニルカルバモイル基である化合物(16)が得られる。上記アミン化合物は化合物(13)に対して等モル量~100倍モル

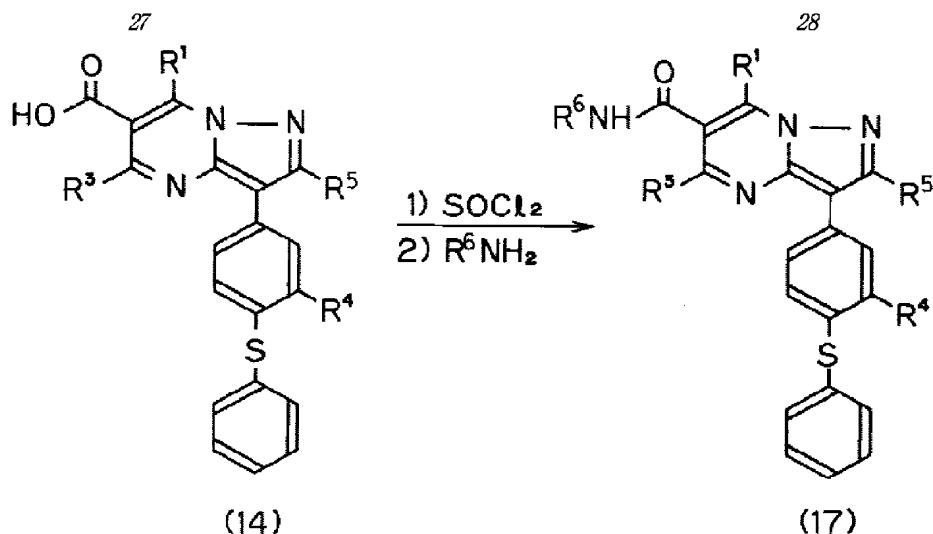
量、好ましくは10~50倍モル量の割合で使用される。

【0063】反応は、0~200℃、好ましくは100~180℃の温度条件下で約10分~5時間、好ましくは約30分~3時間行えばよい。

反応工程式-13

【0064】

【化15】



【0065】(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記と同じである。) この反応は、一般式(14)で表される化合物のカルボキシル基をチオニルクロライドにてクロロホルミル基に変換し、ついでアミン化合物 R^6NH_2 を反応させて、基： R^6NHCO- を有する一般式(17)で表される化合物を得るものである。反応は、無溶媒または適当な溶媒中にて行われる。

【0066】チオニルクロライドの使用量は、化合物(14)に対して等モル量～100倍モル量、好ましくは2～10倍モル量の割合で使用される。反応は、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-5 \sim 25^\circ\text{C}$ の温度条件下で約5分～10時間、好ましくは約10分～3時間行えばよい。*

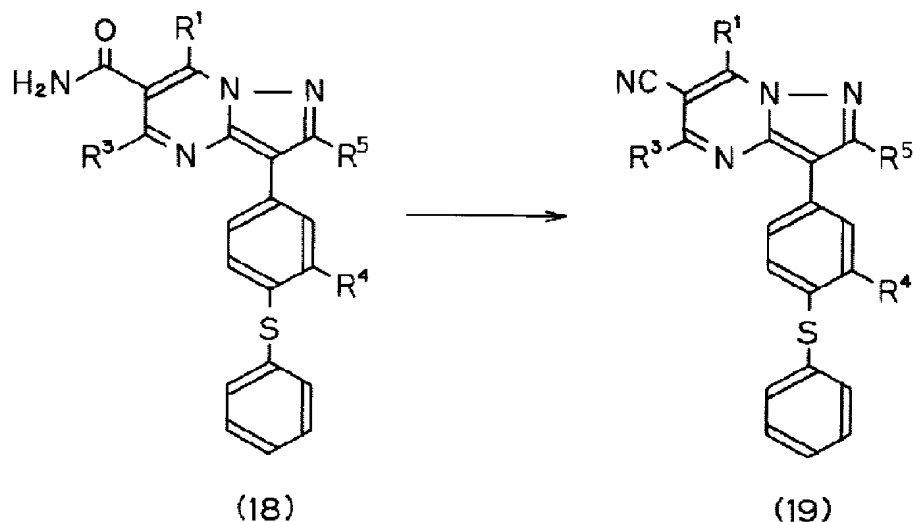
*なお、チオニルクロライドに代えて三塩化リン、五塩化リン等を用いてもよい。

【0067】カルボキシル基をクロロホルミル化した生成物に対する上記アミン化合物の使用量は等モル量～50倍モル量、好ましくは1～3倍モル量の割合でよい。反応は、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-5 \sim 25^\circ\text{C}$ の温度条件下で約5～20時間、好ましくは約10分～3時間程度行われる。

反応工程式-14

【0068】

【化16】



【0069】(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じである。) この反応は、一般式(18)で表される化合物のカルバモイル基をチオニルクロライドでシアノ基に変換して、一般式(19)で表される化合物を得るものである。反応は、無溶媒または適当な溶媒中にて行われる。チオニルクロライドの使用量は、化合物(18)に対して等モル量～50倍モル量、好ましくは2～10倍モル

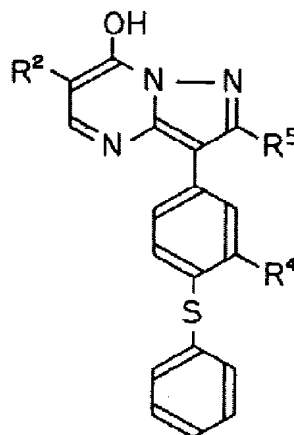
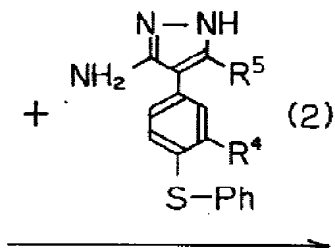
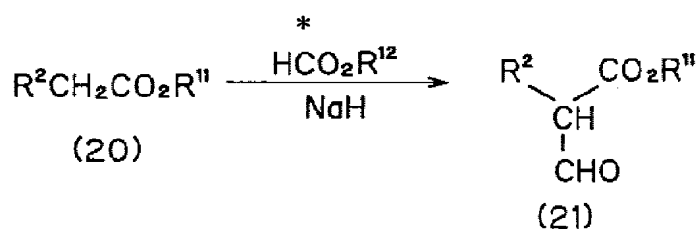
量の割合で使用される。反応は、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは 0°C ～室温下で約5分～20時間、好ましくは約10分～5時間行えばよい。

【0070】使用可能な溶媒としては、例えば反応工程式-1であげたと同様な溶媒があげられる。なお、チオニルクロライドに代えて五塩化リン、塩化ホスホリル、五酸化リンなどを使用してもよい。

反応工程式-15

【0071】

*【化17】



(23)

【0072】(式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} および R^{12} は前記と同じ、Phはフェニル基である。)この反応は、一般式(20)で表されるエステル化合物にギ酸エステルを反応させて、 α 位にホルミル基が導入された化合物(21)を得、この化合物(21)に一般式(2)で表される化合物を反応させて、一般式(23)で表される本発明化合物を得るものである。

【0073】ホルミル基を導入する反応は適当な不活性溶媒中にて水素化ナトリウムの存在下で行われる。ギ酸エステルの使用量は、エステル化合物(20)に対して1~5倍モル量、好ましくは1~2倍モル量である。また、水素化ナトリウムの使用量は1~5倍モル量、好ましくは1~2倍モル量である。使用可能な溶媒としては、例

えば反応工程式-1であげたと同様な溶媒があげられる。反応は、0~100℃、好ましくは0~40℃で約1~48時間、好ましくは約5~24時間行えばよい。

【0074】生成した化合物(21)は反応液から単離してまたは単離することなく、次の化合物(2)との反応に使用することができる。化合物(21)に対する化合物(2)の使用割合は0.1~1倍モル量、好ましくは0.5~1倍モル量である。また、反応は、30~120℃、好ましくは80~120℃で約30分~10時間、好ましくは約3~5時間行えばよい。

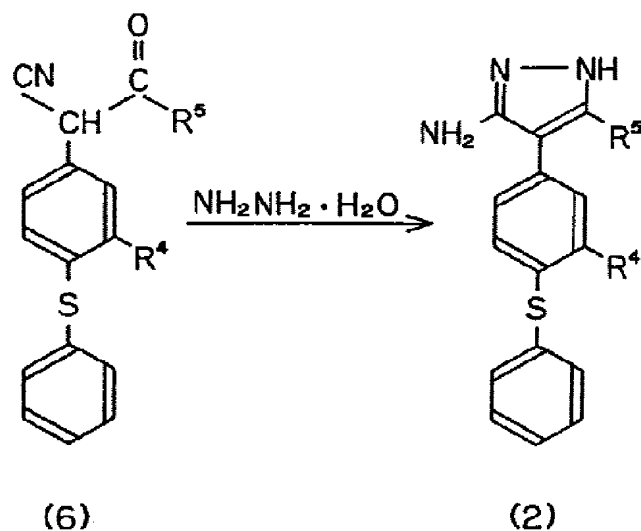
反応工程式-16

【0075】

【化18】

31

32



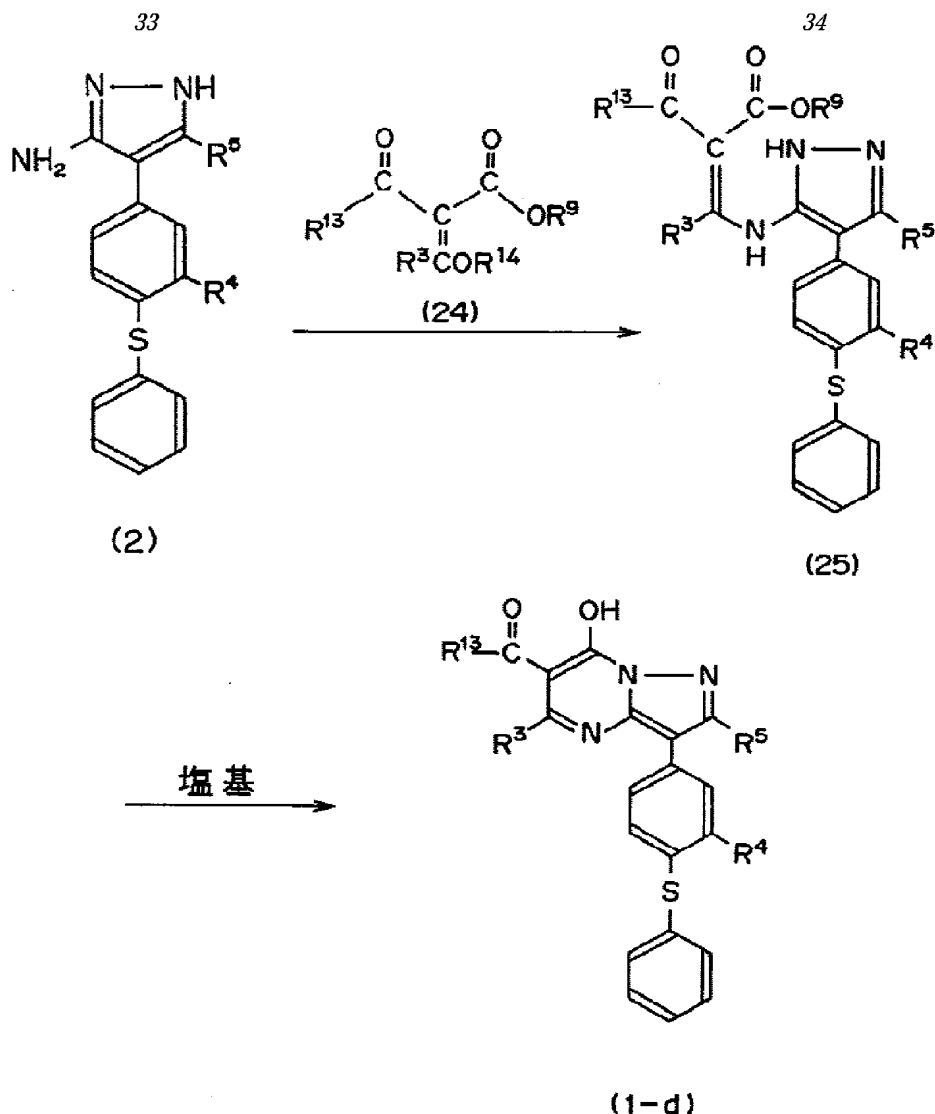
【0076】(式中、 R^4 および R^5 は前記と同じである。) この反応は、一般式(6) で表される化合物から直接一般式(2) で表される化合物を得るものである。すなわち、化合物(6)に対してヒドラジン $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ またはその2 塩酸塩もしくは硫酸塩を酢酸または鉍酸の存在下で反応させる。上記ヒドラジンは、好ましくは1~2 倍モル当量で用い、好ましくは室温ないし100℃の温

度で反応させればよい。また、酢酸または鉍酸はヒドラジン NH_2NH_2 に対して好ましくは1~2 倍モル当量で用いるのが適当である。

反応工程式-17

【0077】

【化19】



【0078】(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 および R^{14} は前記と同じ、 R^{13} は低級アルキル基である。) この反応は、一般式(2)で表される化合物から一般式(25)で表される化合物を経て、本発明の化合物である一般式(1-d)で表される化合物を得るものである。化合物(2)から化合物(25)への反応は、基本的に前記反応工程式-1と同様にして行うことができる。すなわち、化合物(2)に化合物(24)を、無溶媒または適当な溶媒中、酸の存在下で反応させ、化合物(25)を析出させる。使用可能な溶媒、酸ならびに化合物(2)と化合物(24)との使用割合などは反応工程式-1と同じでよい。反応は通常、室温～150℃、好ましくは室温～80℃で、5分～2時間程度で終了する。

【0079】反応後、生成した化合物(25)を反応液から分離し、洗浄後、溶媒中にて塩基の存在下で反応させて化合物(1-d)を得る。溶媒としては、例えばメタノー

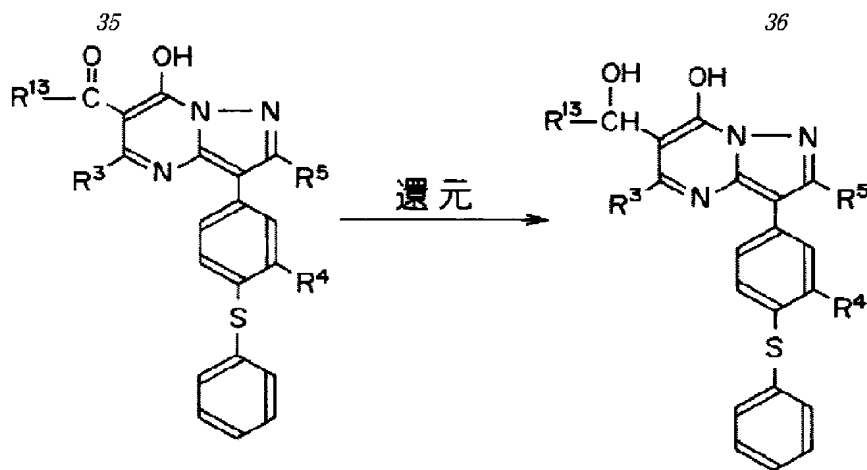
ル、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の非プロトン性極性溶媒等があげられる。

【0080】また、使用可能な塩基としては、例えばナトリウムメトキシド等のナトリウムアルコキシド、水素化ナトリウム等があげられる。塩基の使用割合は、化合物(25)に対して等モル量、好ましくは1～3倍モル量であるのが適当である。反応は、通常、0～100℃、好ましくは0～50℃で1～72時間程度、好ましくは10～48時間程度で終了する。

反応工程式-18

【0081】

【化20】



(1-d)

(1-e)

【0082】(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^{13} は前記と同じである。)この反応は、一般式(1-d)で表される化合物を還元して、一般式(1-e)で表される化合物を得るものである。反応は溶媒中にて還元剤の存在下にて行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の非プロトン性極性溶媒、水等があげられる。

【0083】また、還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等があげられる。還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコー

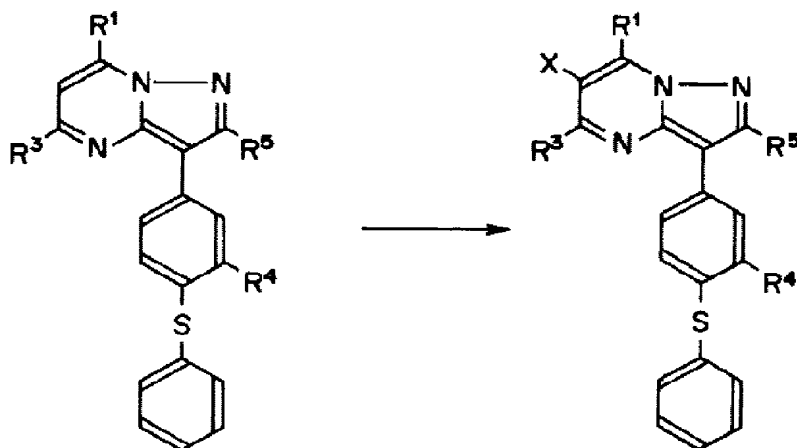
*ルと水との混合溶媒を使用するのが好ましい。低級アルコールと水との混合割合は1:1~10:1程度であるのが好ましい。また、水素化ホウ素ナトリウムの安定性のため、塩基を加えるのが好ましい。かかる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等があげられる。塩基の使用割合は水素化ホウ素ナトリウムに対して1~50倍モル量、好ましくは1~10倍モル量であるのが適当である。

【0084】反応は、氷冷下ないし150℃、好ましくは30~100℃で、約30分~5時間程度で終了する。

反応工程式-19

【0085】

【化21】



(1-c)

(1-f)

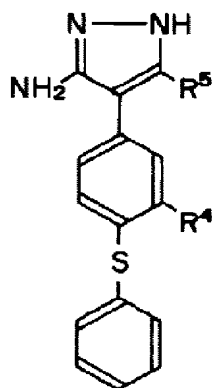
【0086】(式中、Xはハロゲン原子を示し、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じである。)この反応は、一般式(1-c)で表される化合物に、無溶媒または溶

媒中にて、ハロゲン化剤を反応させて、一般式(1-f)で表される化合物を得るものである。溶媒としては、反応工程式-1で例示した溶媒が使用可能である。また、ハロ

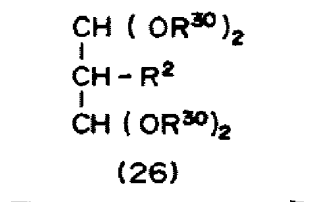
37

ゲン化剤としては、例えばN-ブロムスクシンイミド、N-クロルスクシンイミド、N-ブロモカプロラクタム、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、臭素、塩素、塩化スルフリル等があげられる。

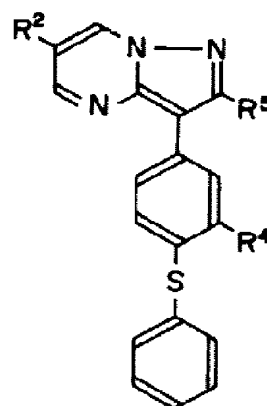
【0087】ハロゲン化剤の使用量は、一般式(1-c)で表される化合物に対して1~2倍モル量、好ましくは1*



(2)



(26)



(1-g)

【0089】(式中、R³⁰は低級アルキル基、R²、R⁴およびR⁵は前記と同じである。)この反応は、一般式(2)で表される化合物に、無溶媒または溶媒中にて、一般式(26)で表されるマロンジアルデヒドのアセタール誘導体を反応させて、一般式(1-g)で表される化合物を得るものである。溶媒としては、反応工程式-1で例示した溶媒が使用可能である。一般式(26)で表されるマロンジアルデヒドのアセタール誘導体は、化合物(2)に対して少なくとも等モル量、好ましくは1~20倍モル量であるのが適当である。

【0090】反応は、50~150℃、好ましくは80~130℃で、約2~24時間で終了する。上記一般式(1)で表わされる化合物は医薬的に許容される酸を作用させることにより、容易に塩を形成し得る。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸があげられる。

【0091】かかる本発明の化合物(1)は、当然に光学異性体ならびにシン異性体およびアンチ異性体を含むものである。これらの異性体は、慣用の分割法、例えば、光学分割剤を使用する方法、酵素を使用する方法などで分離することができる。本発明の化合物(1)は、通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの稀釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、

*~1.5倍モル量であるのが適当である。反応は、0~50℃、好ましくは0℃ないし室温で、約30分ないし5時間で終了する。

反応工程式-20

【0088】

【化22】

坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等のほか、ローション、クリーム、軟膏などの外用剤等でも使用可能である。錠剤の形態に成形するに際しては、担体として、この分野で従来より広く使用されているものがいずれも使用可能であり、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣剤、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0092】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として、この分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、

トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。また、坐剤の形態に成形するに際しては、担体として、従来公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げることができる。さらに、注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤に含有せしめてもよい。ペースト、クリームおよびゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば、白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0093】医薬製剤中に含有されるべき本発明のピリミジン誘導体(1)またはその塩の量は、特に限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1~70重量%とするのがよい。本発明に係る医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、およびカプセル剤の場合には経口投与される。

【0094】また注射剤の場合には単独あるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。さらに、ローション、クリーム、軟膏等の外用剤の場合には塗布投与される。上記医薬製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選択されるが、通常本発明化合物の量は一日当たり体重1kg当たり1~100mg、好ましくは5~20mgとするのがよく、1日に2~4回に分けて投与することができる。

【0095】

【実施例】以下、参考例および実施例をあげて本発明をより詳細に説明する。

参考例1

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール

ナトリウムメトキシド(2.79g)をトルエン(10

0ml)に懸濁した懸濁液を氷冷下で攪拌しつつ、該懸濁液に4-フェニルチオフェニルアセトニトリル(8.97g)、ギ酸エチル(3.83g)およびトルエン(50ml)の混合物を滴下した。20分後氷冷をやめ、さらに2時間後、氷水を加え、水層を分離した。

【0096】について、有機層を0.5N水酸化ナトリウム水溶液の100mlずつで2回洗浄した。水層および洗浄液を合わせて、濃塩酸によりpH3~4とし、氷冷下で攪拌した。1時間後、析出物をろ取り、水洗して、 α -ホルミル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリルを得た。得られた α -ホルミル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリルを乾燥させることなく、セミカルバジド塩酸塩(4.43g)と共に、メタノール(50ml)と水(10ml)との混合物中に加え、氷冷しつつ10分間攪拌した。ついで、氷冷をやめ、19時間放置した後、5N水酸化ナトリウム水溶液を用いて、pHを9~10に保ちつつ、1時間室温攪拌した。この際、反応液の温度を25℃以下に保った。反応液に水(200ml)を加え、30分間氷冷下で攪拌し、析出物をろ取した。得られた析出物を5N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)およびメタノール(150ml)に加え、25分間加熱還流した。加熱をやめ、水(300ml)を加えて、氷冷下で30分攪拌し、析出したものを水洗、乾燥して、8.53gの標記化合物を得た。

mp: 120~121℃

NMR(DMSO-d₆) δ :

7.74(s, 1H)、7.2~7.6(m, 10H)、6.69(bs, 2H)

参考例2

α -アセチル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリル

窒素雰囲気中、氷冷攪拌下にて60%水素化ナトリウム(144mg)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に、酢酸エチル(396mg)と、4-フェニルチオフェニルアセトニトリル(675mg)と、テトラヒドロフラン(5ml)との混合物を滴下した。30分後、氷浴を除去した。17時間後、テトラヒドロフランを減圧下に留去し、2N塩酸(10ml)とジクロロメタン(20ml)とを加えて、分配し、水層をさらに2回ジクロロメタン(20ml)で抽出した。有機層と抽出液とを合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液はヘキサン:酢酸エチルが4:1(v/v)の混合溶媒を使用)にて分離精製し、標記化合物(587mg)を得た。

NMR(CDCl₃) δ :

7.26~7.38(m, 9H)、4.63(s, 1H)、2.25(s, 3H)

参考例3

α -フルオロアセチル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリル

41

参考例2に従って標記化合物を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

7.23~7.45 (m, 9H), 5.36 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H)

参考例4

α-トリフルオロアセチル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリル

参考例2に従って標記化合物を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

7.20~7.35 (m, 9H), 4.16 (s, 1H)

参考例5

3-アミノ-5-メチル-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール

α-アセチル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリル (520mg) と、セミカルバジド塩酸塩 (217mg) とを、メタノール (15ml) および水 (3ml) の混合溶媒中にて氷冷下、10分間攪拌した。ついで、氷浴を除去して40時間後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて、pH9~10を保つように1時間室温で攪拌した。しかるのち、水 (50ml) を加え、氷冷下30分間攪拌したのち、析出物をろ取した。これをそのまま2N水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) およびメタノール (50ml) の混合液に加え、室温下で4時間攪拌し、ついで水 (80ml) を加え、氷冷下で30分間攪拌後、析出物をろ取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 (500mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

7.23~7.44 (m, 10H), 5.01 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H)

参考例6

3-アミノ-5-メトキシメチル-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール

参考例3で得た化合物を用い、参考例5と同様にして標記化合物を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

7.26~7.48 (m, 10H), 5.76 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

参考例7

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)-5-トリフルオロメチルピラゾール

α-トリフルオロアセチル-4-フェニルチオフェニルアセトニトリル (410mg)、ヒドラジン-水和物 (77mg)、酢酸 (1ml) およびベンゼン (10ml) の混合物を、アゼオトロピックに脱水しながら加熱還流した。1時間後、冷却し、6N塩酸 (15ml) を加えて、有機層と水層とに分配し、水層をさらに酢酸エチル (20ml) で2回抽出し、先の有機層と合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物として標記化

42

合物 (400mg) を得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

実施例1

6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

参考例1で得た3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール (2.97g)、エトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル (2.16g) および酢酸 (20ml) の混合物を、加熱浴で90~110℃に加熱しつつ2時間攪拌し、次いでエトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル (0.21g) を加え、10分後加熱浴を除き、放冷した。析出したものをろ取し、メタノールで洗浄、乾燥し、標記化合物 (1.69g) を得た。

mp: 251~252. 5℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 7.38 (s, 5H), 4.27 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.03 Hz, 3H)

実施例2

6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール (8.53g) を用いて、実施例1と同様にして反応を行わせ、析出物をエタノールで洗浄した。得られたろ液およびエタノール洗浄液を20時間室温にて放置した後、析出物をろ取し、エタノールで洗浄して乾燥することにより、標記化合物 (0.45g) を得た。

mp: 206~207. 5℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.57 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 7.34 (s, 5H), 4.27 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.03 Hz, 3H)

実施例3

7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例1で得た6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (3.91g) と85%リン酸 (30ml) との混合物を加熱浴で170℃に加熱しつつ、30分攪拌したところ、しだいに発泡が生じ、発泡がやむ時には、反応液が濃赤色となった。加熱浴をやめ、水 (200ml) を加え、氷冷しつつ30分間放置したのち、析出物をろ取し、水洗および乾燥して、標記化合物 (2.55g) を得た。

mp: 232~236℃

(シリカゲルカラム精製)

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.22 (s, 1H)、7.81 (d, J=7.47 Hz, 1H)、7.61 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.29~7.41 (m, 5H)、5.79 (d, J=7.47 Hz, 1H)

実施例4

5-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン 10

実施例2で得た6-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(0.39g)および85%リン酸(5ml)を用いたほかは、実施例3と同様にして標記化合物(0.16g)を得た。

mp: 214~216℃

(シリカゲルカラム精製)

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.57 (d, J=7.92 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.72 (d, J=8.13 Hz, 2H)、7.36 (d, 2H, J=8.13 Hz, 2H)、7.27~7.42 (m, 5H)、6.12 (d, J=7.91 Hz, 1H) 20

実施例5

7-ヒドロキシ-5-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール(0.34g)、アセト酢酸エチル(0.165g)および酢酸(2ml)の混合物を100~110℃に加熱し、攪拌した。2時間後、上記反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣にエタノール(20ml)を加え、減圧下で濃縮した。さらに、上記と同じ操作を繰返して得られた残渣に、酢酸エチル(20ml)を加え、固化させた。固形物をろ取して、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて、標記化合物(0.31g)を得た。

mp: 233~234℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.09 (s, 1H)、7.59 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.13 Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、5.65 (s, 1H)、2.50 (s, 3H) 40

実施例6

7-ヒドロキシ-5-エチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って標記化合物を得た。

mp: 222~224℃

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

7.90 (s, 1H)、7.30~7.40 (m, 9H)、5.71 (s, 1H)、2.70 (q, J=7.50 H) 50

4.2 Hz, 2H)、1.32 (t, J=7.42 Hz, 3H)

実施例7

7-ヒドロキシ-5-イソプロピル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って標記化合物を得た。

mp: 260~261℃ (分解)

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

7.91 (s, 1H)、7.30~7.37 (m, 9H)、5.75 (s, 1H)、2.95 (Heptet, J=6.93 Hz, 1H)、1.33 (d, J=6.93 Hz, 6H)

実施例8

7-ヒドロキシ-5-シクロプロピル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って標記化合物を得た。

mp: 238~241℃ (分解)

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

7.92 (s, 1H)、7.32~7.41 (m, 9H)、5.37 (s, 1H)、1.91~2.01 (m, 1H)、1.11~1.19 (m, 2H)、0.91~0.98 (m, 2H)

実施例9

7-ヒドロキシ-5-クロルメチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って標記化合物を得た。

mp: 190~191℃

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

7.97 (s, 1H)、7.28~7.43 (m, 9H)、5.95 (s, 1H)、4.54 (s, 2H)

実施例10

7-ヒドロキシ-5-フェニル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って標記化合物を得た。

mp: 253~255℃ (分解)

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

8.02 (s, 1H)、7.69 (d, J=8.56 Hz, 2H)、7.28~7.57 (m, 12H)、6.09 (s, 1H)

実施例11

5H-6, 7-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って下記式の標記化合物を得た。

mp: 274℃ (分解)

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

7.92 (s, 1H)、7.25~7.43 (m, 9H)、2.96~3.02 (m, 2H)、2.81~2.87 (m, 2H)、2.14~2.20 (m, 2H)

実施例12

9-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-
5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ [5, 1-b]
キナゾリン

実施例5に従って下記式の標記化合物を得た。

mp: 271~272℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.11 (s, 1H)、7.59 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.3~7.5 (m, 7H)、2.7~
2.8 (m, 2H)、2.4~2.5 (m, 2H)、1.6~1.8 (m, 4H)

実施例13

7-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-3-(4-
フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミ
ジン

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾ
ール (1.07 g) の酢酸 (8 ml) 溶液中へ4, 4, 4-
トリフルオロアセト酢酸エチル (0.6 ml) を加え、
100℃で2時間攪拌した。放冷後、エーテルを加え、
析出物をろ取、乾燥して標記化合物 (200 mg, 13 %)

mp: 270~273℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.93 (s, 1H)、8.73 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.34 (s, 5H)、6.32 (s, 1H)

実施例14

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(3-
メトキシ-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1,
5-a] ピリミジン

実施例1に従って標記化合物を得た。

mp: 256~258℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.36 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.13~7.39 (m, 8H)、4.26 (q, J=7.04 Hz, 2H)、3.91 (s, 3H)、1.29 (t, J=7.04 Hz, 3H)

実施例15

7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチ
オフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例3に従って標記化合物を得た。

mp: 220~260℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.25 (s, 1H)、7.80 (d, J=6.81 Hz, 1H)、7.03~7.44 (m, 8H)、5.69 (d, J=6.81 Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)

実施例16

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-2-メチル
-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5

-a] ピリミジン

実施例1に従って標記化合物を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

8.28 (s, 1H)、7.42 (bs, 9H)、4.24 (q, J=7.03 Hz, 2H)、2.33 (s, 3H)、1.32 (t, J=7.04 Hz, 3H)

実施例17

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-2-メトキ
シメチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン

実施例1に従って標記化合物を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.32 (s, 1H)、7.27~7.63 (m, 9H)、4.47 (s, 2H)、4.25 (q, J=7.03 Hz, 2H)、3.26 (s, 3H)、1.28 (t, J=7.03 Hz, 3H)

実施例18

7-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-フェニルチオ
フェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例3に従って標記化合物を得た。

mp: 218~235℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

7.69 (d, J=7.26 Hz, 1H)、7.36~7.47 (m, 9H)、5.71 (d, J=7.25 Hz, 1H)、2.32 (s, 3H)

実施例19

7-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-3-(4-フェ
ニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例3に従って標記化合物を得た。

mp: 164~167℃

実施例20

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(4-
フェニルチオフェニル)-2-トリフルオロメチルピラ
ゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例1に従って標記化合物を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.40 (s, 1H)、7.31~7.45 (m, 9H)、4.26 (q, J=7.03 Hz, 2H)、1.29 (t, J=7.04 Hz, 3H)

実施例21

7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-(4-フェニルチ
オフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

60%水素化ナトリウム (480 mg) のテトラヒドロフ
ラン懸濁液中へ、窒素雰囲気下、ギ酸エチル (2 ml) お
よびメトキシ酢酸エチル (1.0 g) を加え、室温下で
16時間攪拌した。ついで、3-アミノ-4-(4-フェ
ニルチオフェニル)ピラゾール (1.0 g) を加え、還
流下4時間攪拌した。放冷後、水を加え、10%塩酸で
中和した。さらに、水を除去し、酢酸エチルを加え、不
溶物をろ取した。このものを酢酸エチルおよびエーテル

47

で洗浄、乾燥して標記化合物 (100mg, 8%) を得た。

mp: 267~272℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.24 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.63 (d, J=8.57Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.57Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、3.78 (s, 3H)

実施例 22

7-ヒドロキシ-6-フルオロ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 10

実施例 21 に従って標記化合物を得た。

mp: 278~281℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.32 (d, J=5.0Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.63 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)

実施例 23

7-ヒドロキシ-6-フェニル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 20

60%水素化ナトリウム (480mg) のテトラヒドロフラン懸濁液中へ、窒素雰囲気下、ギ酸エチル (2ml) およびフェニル酢酸エチル (1.64g) を加え、室温下で19時間攪拌した。ついで、3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール (1.0g) を加え、還流下4時間攪拌した。放冷後、水および10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸 (5ml) に溶解させて、120℃で2~20時間加熱攪拌した。放冷後、酢酸エチルを加え、析出物をろ取した。このものを酢酸エチルおよびエーテルで洗浄、乾燥して標記化合物 (270mg, 18%) を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.28 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.60~7.80 (m, 4H)、7.20~7.57 (m, 10H)

実施例 24

7-ヒドロキシ-6-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 40

実施例 23 に従って標記化合物を得た。

mp: 270~275℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.22 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.51 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、2.04 (s, 3H)

実施例 25

7-ヒドロキシ-6-エチル-3-(4-フェニルチオ 50

48

フェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例 23 に従って標記化合物を得た。

mp: 268~272℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.18 (s, 1H)、7.80 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.72 (s, 1H)、7.37 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.31 (s, 5H)、2.50 (q, J=7.10Hz, 2H)、1.14 (t, J=7.10Hz, 3H)

実施例 26

7-ヒドロキシ-6-イソプロピル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例 23 に従って標記化合物を得た。

mp: 238~242℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.22 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.66 (d, J=8.57Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.57Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、2.80~3.30 (m, 1H)、1.21 (d, J=6.82Hz, 6H)

実施例 27

7-ヒドロキシ-6-シクロヘキシル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例 23 に従って標記化合物を得た。

mp: 213~216℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.19 (s, 1H)、7.65 (d, J=8.07Hz, 2H)、7.52 (s, 1H)、7.39 (d, J=8.10Hz, 2H)、7.34 (s, 5H)、1.00~2.00 (m, 11H)

実施例 28

7-ヒドロキシ-6-フェネチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例 23 に従って標記化合物を得た。

mp: 278~285℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.21 (s, 1H)、7.60 (d, J=8.36Hz, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.39 (d, J=8.36Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、7.24 (s, 5H)、2.60~3.00 (m, 4H)

実施例 29

7-ヒドロキシ-6-ベンジル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例 23 に従って標記化合物を得た。

mp: 254~256℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.21 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.61 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.35Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、7.20~7.40 (m, 5H)、3.81 (s, 2H)

実施例30

7-ヒドロキシ-6-(2-メトキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例23に従って標記化合物を得た。

mp: 219~221℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.24 (s, 1H)、7.70 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.57 (s, 1H)、7.37 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、6.85~7.32 (m, 4H)、3.81 (s, 3H)、3.75 (s, 2H)

実施例31

7-ヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例23に従って標記化合物を得た。

mp: 240~242℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.21 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.61 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、7.14 (d, J=7.91 Hz, 1H)、6.79~7.00 (m, 3H)、3.77 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)

実施例32

7-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例23に従って標記化合物を得た。

mp: 271~273℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.20 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.59 (d, J=8.14 Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.14 Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、7.23 (d, J=8.35 Hz, 2H)、6.83 (d, J=8.35 Hz, 2H)、3.73 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)

実施例33

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例23に従って標記化合物を得た。

mp: 240~243℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.22 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.61 (d, J=8.13 Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.13 Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、4.09 (d, J=7.25 Hz, 2H)、3.52 (s, 2H)、1.20 (t, J=7.25 Hz, 3H)

実施例34

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルエチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例23に従って標記化合物を得た。

mp: 212~216℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.21 (s, 1H)、7.73 (d, J=5.49 Hz, 1H)、7.61 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.35 (s, 5H)、4.05 (q, J=7.03 Hz, 2H)、2.73~2.47 (m, 4H)、1.16 (t, J=7.03 Hz, 3H)

実施例35

7-ヒドロキシ-6-ブromo-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (320mg) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液中にN-ブromosuccinimide (200mg) を加え、室温で3時間攪拌した。ついで、水を加え、析出物をろ取し、水洗、エーテル洗浄後、乾燥して標記化合物 (370mg, 93%) を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.25 (s, 2H)、7.63 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.35 Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)

実施例36

7-ヒドロキシ-6-クロロ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例35に従って標記化合物を得た。

mp: 180~195℃ (分解)

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.28 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.20~7.65 (m, 9H)

実施例37

7-ヒドロキシ-6-クロロ-5-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例5に従って標記化合物を得た。

mp: 259~261℃ (分解)

NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ:

7.90 (s, 1H)、7.27~7.38 (m, 9H)、2.57 (s, 3H)

実施例38

7-ヒドロキシ-6-カルボキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (10.30g)、水酸化ナトリウム (6.59

51

g)、エタノール(300ml)および水(300ml)の混合物を加熱攪拌し、2時間反応させた、反応混合物に水(400ml)を加え、氷冷下、塩酸を加え、pH1~2として30分間攪拌後、析出物をろ取し、水洗、乾燥して標記化合物(9.42g)を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.46(s, 1H)、8.36(s, 1H)、7.76(d, J=8.35Hz, 2H)、7.40(d, J=8.35Hz, 2H)、7.35(s, 5H)

実施例39

7-ヒドロキシ-6-カルボキシエチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルエチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(200mg)のメタノール懸濁液中へ2N水酸化ナトリウム(2ml)を加え、室温下3日間攪拌した。10%塩酸で反応液を酸性にし、析出物をろ取し、水洗、乾燥して標記化合物(定量的)を得た。

mp: 250~253℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.21(s, 1H)、7.72(s, 1H)、7.61(d, J=8.35Hz, 2H)、7.39(d, J=8.35Hz, 2H)、7.35(s, 5H)、3.27(s, 2H)、2.46~2.70(m, 4H)

実施例40

7-ヒドロキシ-6-カルボキシメチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例39に従って標記化合物を得た。

mp: 244~246℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.23(s, 1H)、7.85(s, 1H)、7.62(d, J=8.57Hz, 2H)、7.41(d, J=8.57Hz, 2H)、7.36(s, 5H)、3.45(s, 2H)

実施例41

7-ヒドロキシ-6-カルボキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(340mg)にジオキサン(15ml)および2N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水(30ml)を加え、酢酸で中和した。析出物をろ取し、水洗、乾燥して標記化合物(260mg)を得た。

mp: 234~236℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

52

8.46(s, 1H)、8.41(s, 1H)、7.17~7.39(m, 8H)、3.90(s, 3H)

実施例42

7-ヒドロキシ-6-(N-フェニルカルバモイル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(280mg)をアニリン(3ml)に溶解させ、180℃で3時間攪拌した。放冷後、10%塩酸を加え、析出物をろ取し、水洗、乾燥して標記化合物(220mg, 68%)を得た。

mp: >300℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.57(s, 1H)、8.40(s, 1H)、7.00~7.80(m, 14H)

実施例43

6-カルバモイル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-カルボキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(120mg)に、氷冷下、チオニルクロライド(0.5ml)を加え、1時間攪拌した。ついで、減圧濃縮し、6-クロロホルミル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを得た。得られた化合物を氷冷攪拌下、28%アンモニア水(0.3ml)とピリジン(2ml)の混合液に加えた。30分後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水で洗浄し、乾燥することにより標記化合物(97mg)を得た。

mp: 262~273℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.42(s, 1H)、8.31(s, 1H)、7.33~7.89(m, 9H)

実施例44

6-カルバモイル-7-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例43に従って標記化合物を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.47(s, 1H)、8.37(s, 1H)、7.00~7.38(m, 8H)、3.91(s, 3H)

実施例45

7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-6-(N-3, 4, 5-トリクロロフェニル)カルバモイルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例43に従って標記化合物を得た。

mp: 272~285℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

11.31(s, 1H)、8.55(s, 1H)、8.39(s, 1H)、8.05(s, 2H)、7.37~

7.78 (m, 9H)

実施例46

7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-6-(N-tert-ブチル)カルバモイルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例43に従って標記化合物を得た。

mp: 222~250℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

9.41 (s, 1H)、8.54 (d, J=5.49 Hz, 1H)、8.34 (d, J=13.85 Hz, 1H)、7.26~8.21 (m, 9H)、1.15~1.38 (m, 9H)

実施例47

7-ヒドロキシ-6-シアノ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-カルバモイル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (36mg) をジメチルホルムアミドに溶解させ、氷冷攪拌下、チオニルクロライド (0.05ml) を加えた。30分後、氷浴を除去した。17時間後、氷水を加え、析出物をろ取し、水洗、乾燥し、プレパラティブシリカゲルプレート (クロロホルム:メタノール:酢酸が80:25:2で混合された展開溶媒を使用) で分離精製し、標記化合物 (13mg) を得た。

mp: 300℃以上

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.55 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.36~7.73 (m, 9H)

実施例48

7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-カルボキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (9.32g) とアニリン (68ml) との混合物を80℃にて1.5時間加熱攪拌して反応させた。反応混合物に水 (300ml) を加え、氷冷下、塩酸を加えてpH1~2とした。メタノール (100ml) を加え、氷冷下、30分攪拌し、析出物をろ取し、冷水-メタノール (3:1) で洗浄、乾燥して標記化合物 (8.17g) を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

8.22 (s, 1H)、7.80 (d, J=7.47 Hz, 1H)、7.60 (d, J=8.13 Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.13 Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、5.79 (d, J=7.47 Hz, 1H)

実施例49

3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾ

ール (0.26g) とマロンジアルデヒドテトラメチルアセタール (3ml) との混合物を120℃で30時間加熱攪拌して反応させた。減圧濃縮後、シリカゲルカラム (クロロホルム) にて精製し標記化合物 (0.17g) を得た。

mp: 72~72.5℃

NMR (CDCl₃) δ:

8.67 (dd, J=1.76 Hz, 7.04 Hz, 1H)、8.54 (dd, J=1.76 Hz, 4.17 Hz, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.00 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.45 (d, J=8.57 Hz, 2H)、7.18~7.37 (m, 5H)、6.83 (dd, J=4.17 Hz, 7.03 Hz, 1H)

実施例50

7-ヒドロキシ-6-メチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

60%水素化ナトリウム (480mg) のベンゼン懸濁液中へ、窒素雰囲気下、ギ酸エチル (2ml) およびプロピオン酸エチル (1.2ml) を加え、室温下、16時間攪拌した。減圧下、ベンゼンを留去した後、残渣に酢酸 (5ml) を加え、ついで3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール (1.0g) を加え、120℃で5時間加熱攪拌した。放冷後、酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、酢酸エチル、水で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (1.0g, 81%) を得た。

【0097】このものの融点およびNMRは実施例24とほぼ同じであった。

実施例51

7-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例50に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.26 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.36~7.60 (m, 4H)、7.36 (s, 5H)、7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H)、2.34 (s, 3H)

実施例52

7-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

60%水素化ナトリウム (480mg) のベンゼン懸濁液中へ、窒素雰囲気下、ギ酸エチル (2ml) および4-メトキシフェニル酢酸エチル (2.0g) を加え、室温下、16時間攪拌した。ついで、3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール (1.0g) を加え、還流下4時間攪拌した。放冷後、水および10%塩酸を加え、中和し、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、溶媒を留去した。残

渣を酢酸（5ml）に溶解させ、120℃で6時間加熱攪拌した。放冷後、酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄し、乾燥して、標記化合物（400mg, 25%）を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.27 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.65 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.37 (s, 5H)、6.99 (d, J=8.8Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)

実施例53

7-ヒドロキシ-6-(2-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]

ピリミジン

実施例52に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.25 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.67 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.41 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、7.26~7.52 (m, 3H)、6.85~7.12 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)

実施例54

7-ヒドロキシ-6-(3-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]

ピリミジン

実施例52に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.27 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.64 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.41 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、7.20~7.34 (m, 3H)、6.83~6.96 (m, 1H)、3.80 (s, 3H)

実施例55

7-ヒドロキシ-6-(4-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]

ピリミジン

実施例52に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.27 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.65 (d, J=8.8Hz, 2H)、7.55~7.69 (m, 1H)、7.41 (d, J=8.8Hz, 2H)、7.37 (s, 5H)、7.18 (d, J=9.0Hz, 2H)

実施例56

7-ヒドロキシ-6-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]

10

ピリミジン

実施例52に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.29 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.65 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.37 (s, 5H)、7.02~7.78 (m, 4H)

実施例57

7-ヒドロキシ-6-(2-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]

ピリミジン

実施例52に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.29 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.10~7.80 (m, 13H)

実施例58

7-ヒドロキシ-3, 6-ビス(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例52に従って標記化合物を得た。

mp: 278~280℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.27 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.71 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.64 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.41 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.37 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.32~7.39 (m, 10H)

実施例59

30

6-(2-アセトキシエチル)-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]

ピリミジン

60%水素化ナトリウム(1.0g)のベンゼン懸濁液中へ、窒素雰囲気下、ギ酸エチル(4ml)およびγ-ブチロラクトン(1.6ml)を加え、室温下、24時間攪拌した。ついで、水を加えた後、10%塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸(10ml)に溶解し、3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール(2.0g)を加え、120℃で6時間加熱攪拌した。放冷後、酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄し、乾燥して、標記化合物(400mg, 13%)を得た。

mp: 265~270℃

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.22 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.61 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.40 (d, J=8.6Hz, 2H)、7.36 (s, 5H)、4.20 (t, J=6.6Hz, 2H)、2.78 (t, J=6.6Hz, 2H)、1.99 (s, 3H)

50

実施例60

7-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシアチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

6-(2-アセトキシアチル)-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(180mg)のメタノール懸濁液中へ2N-水酸化ナトリウム(2ml)を加え、室温下、21時間攪拌した。ついで、10%塩酸で酸性とし、析出物をろ取し、水洗、乾燥して、標記化合物(150mg、93%)を得た。

mp: 244~247℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.20(s, 1H)、7.68(s, 1H)、7.60(d, J=8.6Hz, 2H)、7.40(d, J=8.6Hz, 2H)、7.35(s, 5H)、3.56(t, J=6.8Hz, 2H)、2.61(t, J=6.4Hz, 2H)

実施例61

7-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-(2-メトキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(150mg)のジクロロエタン懸濁液中へ、氷冷下、三臭化ホウ素(0.1ml)を加え、室温下、18時間攪拌した。反応液に水を加え、1時間攪拌した。析出物をろ取し、水、メタノールで洗浄し、乾燥して、標記化合物(70mg、48%)を得た。

mp: 283~287℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

9.42(s, 1H)、8.22(s, 1H)、7.60(d, J=8.6Hz, 2H)、7.56(s, 1H)、7.39(d, J=8.6Hz, 2H)、7.35(s, 5H)、6.95~7.20(m, 2H)、6.71~6.84(m, 2H)、3.71(s, 2H)

実施例62

7-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例61に従って標記化合物を得た。

mp: 235~237℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

9.17(b s, 1H)、8.21(s, 1H)、7.70(d, J=1.1Hz, 1H)、7.60(d, J=8.6Hz, 2H)、7.39(d, J=8.6Hz, 2H)、7.35(s, 5H)、7.06(t, J=8.0Hz, 1H)、6.51~6.75(m, 3H)、3.71(s, 2H)

実施例63

7-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例61に従って標記化合物を得た。

mp: 287~293℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

9.10(b s, 1H)、8.20(s, 1H)、7.65(s, 1H)、7.60(d, J=8.6Hz, 2H)、7.39(d, J=8.6Hz, 2H)、7.35(s, 5H)、7.10(d, J=8.4Hz, 2H)、6.66(d, J=8.4Hz, 2H)、3.68(s, 2H)

実施例64

7-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例61に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

9.32(b s, 1H)、8.26(s, 1H)、7.83(s, 1H)、7.65(d, J=8.4Hz, 2H)、7.42(d, J=8.4Hz, 2H)、7.37(s, 5H)、7.10~7.52(m, 2H)、6.76~6.94(m, 2H)

実施例65

7-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

30 実施例61に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

9.37(b s, 1H)、8.26(s, 1H)、7.69(s, 1H)、7.63(d, J=8.6Hz, 2H)、7.41(d, J=8.6Hz, 2H)、7.36(s, 5H)、7.00~7.22(m, 3H)、6.66~6.80(m, 1H)

実施例66

7-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例61に従って標記化合物を得た。

mp: >300℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

9.42(s, 1H)、8.26(s, 1H)、7.83(s, 1H)、7.64(d, J=8.4Hz, 2H)、7.42(d, J=8.4Hz, 2H)、7.47(d, J=8.4Hz, 2H)、7.36(s, 5H)、6.81(d, J=8.4Hz, 2H)

50 実施例67

59

7-ヒドロキシ-6-アセチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

3-アミノ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾール(534mg)、エトキシメチレンアセト酢酸エチルエステル(484mg)および酢酸(15ml)の混合物を室温下で攪拌した。30分後、析出物をろ取り、n-ヘキサンで洗浄した。得られた析出物、ナトリウムメトキシド(290mg)、トルエン(50ml)の混合物を減圧下濃縮し、残渣に2N塩酸、塩化メチレン、酢酸エチルを加え、分離後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン-酢酸エチル(=1:1)で再結晶し、標記化合物(350mg)を得た。

mp: 275~283℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.32(s, 1H)、8.31(s, 1H)、7.38~7.69(m, 9H)、2.60(s, 3H)

実施例68

7-ヒドロキシ-6-ベンゾイル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例67に従って標記化合物を得た。

mp: 277~290℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.32(s, 1H)、8.18(s, 1H)、7.38~7.84(m, 14H)

実施例69

7-ヒドロキシ-6-トリフルオロアセチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

トルエンに代えてエタノールを用いたほかは実施例67に従って標記化合物を得た。

mp: 265~286℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.46(s, 1H)、8.31(s, 1H)、8.12(d, J=8.13Hz, 2H)、7.39(d, J=8.13Hz, 2H)、7.29(s, 5H)

実施例70

7-ヒドロキシ-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-アセチル-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(108mg)、水素化ホウ素ナトリウム(46mg)、2N水酸化ナトリウム水溶液(2.3ml)、エタノール(5ml)の混合物を加熱還流した。1時間後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水(4ml)を加え、2N塩酸で中和した。析出物をろ取り、水洗し、乾燥することにより標記化合物(87mg)を得た。

mp: 262~285℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

60

8.24(s, 1H)、7.29~7.67(m, 10H)、4.84(q, J=6.37Hz, 1H)、1.36(d, J=6.15Hz, 3H)

実施例71

7-ヒドロキシ-6-(α-ヒドロキシベンジル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例70に従って標記化合物を得た。

mp: 192~198℃

10 NMR(DMSO-d₆) δ:

8.20(s, 1H)、8.17(d, J=8.35Hz, 2H)、7.88(s, 1H)、7.19~7.61(m, 12H)、5.96(d, J=4.83Hz, 1H)、5.49(d, J=5.05Hz, 1H)

実施例72

7-ヒドロキシ-6-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例70に従って標記化合物を得た。

20 mp: 265~290℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.28(s, 1H)、7.85(s, 1H)、7.37~7.71(m, 9H)、6.89(d, J=6.15Hz, 1H)、5.17~5.47(m, 1H)

実施例73

6-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

7-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(420mg)のニトロベンゼン(2ml)懸濁液中へ臭素(0.1ml)を加え、室温下で1時間攪拌した後、水、エーテルを加え、析出物をろ取した。これを水、メタノール、酢酸エチル、エーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物(270mg, 54%)を得た。

mp: >300℃

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.29(s, 3H)、7.10~8.00(m, 12H)、3.89(s, 3H)

40 実施例74

6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3-(3-メチル-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例1に従って標記化合物を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ:

8.37(s, 1H)、8.28(s, 1H)、7.22~7.59(m, 8H)、4.28(q, J=7.03Hz, 2H)、2.39(s, 3H)、1.29(t, J=7.03Hz, 3H)

50 実施例75

61

6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-3-(3-メチル-4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例38に従って標記化合物を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.24~7.75 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)

実施例76

7-ヒドロキシ-3-(3-メチル-4-フェニルチオ*

6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

アビセル (商標名、旭化成 (株) 製)

コーンスターチ

ステアリン酸マグネシウム

TC-5 (商標名、信越化学工業 (株) 製の

ヒドロキシプロピルメチルセルロース)

ポリエチレングリコール-6000

ヒマシ油

エタノール

100 g

40 g

30 g

2 g

10 g

3 g

40 g

40 g

6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3-(4-フェニルチオフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、アビセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを、混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠した。得られた錠剤をTC-5、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油およびエタノールからなるフィルムコーティング剤被膜を行い、上記組成のフィルムコーティング錠を製造した。

【0098】実施例で得た各供試化合物について、以下の薬理試験AおよびBを行った。なお、薬理試験Aにつ

A. ラット前立腺アンドロゲン受容体への³H-5α-ジヒドロテストステロン (³H-5α-DHT) の結合に対する阻害活性の測定

(1) ラット前立腺からの細胞質分画の調製

ラットを去勢24時間後に剖殺し、前立腺腹葉を取り出し、3倍量の0.25M Sucrose-TME緩衝液(50mM トリス-HCl (pH7.4), 0.5mMメルカプトエタノールおよび0.1mMEDTA-2Na)中に

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体への³H-5α-DHT特異的結合の測定

上記(1)で得た細胞質分画に、³H-5α-DHT(47.8Ci/mmol)を最終濃度1nMとなるように添加し、0.25MSucrose-TME緩衝液で、最終容量を0.5mlとして、0℃下で約20時間反応させた。反応

62

*フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

実施例48に従って標記化合物を得た。

mp: 267~271℃(分解)

NMR (DMSO-d₆) δ:

8.23 (s, 1H), 7.77~7.87 (br, 1H), 2.23~8.0 (m, 8H), 5.79 (d, J=7.47Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)

次に、製剤例を示す。

製剤例

終了後、0.25MSucrose-TME緩衝液に溶解した硫酸アンモニウム液を35%飽和となるように混和し、さらに0℃下で90分間放置した後、4℃にて、10000×g×10分間遠心分離を行い、沈澱を得た。

【0099】この沈澱を、上記緩衝液0.8mlに再懸濁し、さらに遊離型の³H-5α-DHTを除去するため、0.2mlのデキストラン-炭素粉末懸濁液(4%活性炭、0.1%デキストランT-70および0.1%ゼラチンを上記緩衝液に溶解したもの)を加え混和し、0℃で10分間放置した。次いで、4℃にて、3000×g×10分間遠心分離を行い、得られた上清0.5mlを分取し、バイアル瓶に移して、10mlアクアゾル-2を添加して、放射活性を測定して、前立腺細胞質アンドロゲン受容体への³H-5α-DHTの総結合量を求めた。また、非特異的結合量は、反応液中に非標識の5α-DHTを最終濃度1μMとなるように添加し、前記と同様にして求めた。そして、総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

(3) ³H-5α-DHT特異的結合に対する供試化合物の阻害活性

実施例で得た各供試化合物を、濃度を変えて³H-5α-DHTと同時に添加して、上記(2)と同様に反応させ、この場合の³H-5α-DHTのアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量を求めた。そして、この値と(2)で求めた値とを比較して、³H-5α-DHT特異的結合に対する各供試化合物の阻害活性のIC₅₀値を求めた。その結果を表1に示す。なお、比較例として以下の化合物を使用した。

比較例1: Flutamide

比較例2: Hydroxyflutamide

【0100】

*【表1】

*

供試化合物	5 α -DHT特異的結合に対する 阻害活性 [IC ₅₀ (M)]
実施例 1	2.0 $\times 10^{-6}$
実施例 3	8.5 $\times 10^{-7}$
実施例 5	5.0 $\times 10^{-7}$
比較例 1	> 1 $\times 10^{-5}$
比較例 2	> 5 $\times 10^{-6}$

【0101】B. ラット前立腺アンドロゲン受容体への³H-ミボレロンの結合に対する阻害活性の測定

(1) ラット前立腺からの細胞質分画の調製

ラットを去勢24時間後に剖殺し、前立腺腹葉を取り出し、3倍量の緩衝液A (1.5mMEDTA、2mMジチオスレイトール、10mMモリブデートナトリウム、10体積%グリセロール、10mMNaF、25mMホスフェイトナトリウム、pH7.2) 中にてポリトロオンを用い、次いでポッター型ホモジナイザーを用いて、氷冷下、静かにホモジナイズした。得られたホモジネートを二重にしたガーゼで濾過して4℃で、105000 $\times g \times 60$ 分間超遠心分離し、その上清を細胞質分画とした。

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する³H-ミボレロンの特異的結合の測定

上記(1)で得た細胞質分画に、³H-ミボレロン (87.0Ci/mmol) を最終濃度1nMとなるように添加し、同時に³H-ミボレロンプロゲスチン受容体への結合を抑える目的でトリウムシノロンアセトニドを最終濃度5 μ Mとなるように添加し、緩衝液Aで最終容量0.4mlとして、0℃の環境下で、20時間反応させた。反応終了後、0.5mlの60%ヒドロキシシアパタイトスラリー (洗浄および平衡化を緩衝液B (10mMNaH₂PO₄、20mMトリス塩酸、pH7.2) で行ったもの) を添加し、0℃で10分間放置した後、グラスファイバーを用いて吸引濾過を行い、そのグ

ラスファイバーを、トリトン (Triton) X-100を0.1% (重量/体積) 含む緩衝液Bの5mlで5回洗浄し、遊離型の³H-ミボレロンを除去した。そして、該グラスファイバーをバイアル瓶に移し、アクアゾルー2を10ml添加して、放射活性を測定し、前立腺細胞質アンドロゲン受容体への³H-ミボレロンの総結合量を求めた。

【0102】また、非特異的結合量は、反応液中に非標識の5 α -DHTを最終濃度1 μ Mとなるように添加し、前記と同様にして求めた。そして、総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

(3) ³H-ミボレロン特異的結合に対する供試化合物の阻害活性

実施例で得た各供試化合物を、濃度を変えて³H-ミボレロンと同時に添加して、上記(2)と同様に反応させ、この場合の³H-ミボレロンのアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量を求めた。そして、この値と(2)で求めた値とを比較して、³H-ミボレロン特異的結合に対する各供試化合物の阻害活性のIC₅₀値を求めた。その結果を表2～表4に示す。

比較例1: Flutamide

比較例2: Hydroxyflutamide

【0103】

【表2】

供試化合物 (実施例番号)	ミクロン 特異的結合に対する 阻害活性 [$IC_{50}(M)$]
1	2.0×10^{-7}
3	9.0×10^{-8}
5	5.0×10^{-7}
6	9.0×10^{-7}
7	1.3×10^{-5}
8	1.7×10^{-6}
9	3.1×10^{-5}
10	$> 5.0 \times 10^{-6}$
11	4.2×10^{-7}
12	$> 5.0 \times 10^{-6}$
13	2.0×10^{-6}
14	2.0×10^{-7}
15	1.5×10^{-7}
18	1.2×10^{-6}
19	$> 5.0 \times 10^{-6}$
21	1.65×10^{-7}
22	5.2×10^{-8}
23	5.8×10^{-8}
24	6.4×10^{-8}
25	1.6×10^{-7}
26	1.8×10^{-7}
27	1.3×10^{-7}
28	$> 5.0 \times 10^{-6}$
29	2.5×10^{-8}
30	3.2×10^{-7}

【0104】

【表3】

供試化合物 (実施例番号)	ミルロノ 特異的結合に対する 阻害活性 [$IC_{50}(M)$]
33	2.8×10^{-7}
34	2.9×10^{-7}
35	8.8×10^{-8}
36	1.3×10^{-7}
37	5.8×10^{-7}
38	5.8×10^{-8}
39	1.3×10^{-7}
40	2.2×10^{-8}
42	3.0×10^{-6}
43	7.6×10^{-8}
44	7.7×10^{-8}
45	4.0×10^{-7}
46	1.7×10^{-7}
47	5.0×10^{-8}
49	$> 5.0 \times 10^{-6}$
50	6.4×10^{-8}
51	3.4×10^{-7}
52	2.3×10^{-7}
53	3.0×10^{-7}
54	7.6×10^{-7}
55	6.6×10^{-8}
56	1.2×10^{-7}
57	1.45×10^{-7}

【0105】

【表4】

供試化合物 (実施例番号)	ミクロン 特異的結合に対する 阻害活性 [$IC_{50}(M)$]
58	$> 5 \times 10^{-8}$
59	1.65×10^{-7}
60	3.9×10^{-8}
61	1.6×10^{-7}
62	1.2×10^{-7}
63	$> 5 \times 10^{-6}$
64	7.4×10^{-7}
65	1.4×10^{-7}
66	1.6×10^{-7}
67	3.4×10^{-8}
68	1.3×10^{-6}
69	8.8×10^{-7}
70	1.55×10^{-7}
71	4.6×10^{-7}
72	1.6×10^{-7}
73	$> 5.0 \times 10^{-6}$
76	2.3×10^{-8}
比較例 1	$>>> 5 \times 10^{-6}$
比較例 2	2.0×10^{-6}

【0106】

【発明の効果】本発明のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容される塩は、アンドロゲンの作用発現を阻害

する活性を有し、アンドロゲンの作用昂進により起こる前立腺の肥大、女性の多毛、男性型のハゲまたはニキビの治療にすぐれた効果がある。

フロントページの続き

(72)発明者 稲井 正敏
徳島県板野郡土成町大字郡554番地の1

(72)発明者 井上 誠
徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越112
の3